Der Isopropanolnachweis mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hubert Bauer

aus Bielefeld

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0033

Der Isopropanolnachweis mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hubert Bauer

aus Bielefeld

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. A. Seilacher
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Univ.-Dozent Dr. H. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung: 22.4.1969

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde im September 1966 unter Anleitung von Professor Dr. H. AUTERHOFF am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im Januar 1969 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. AUTERHOFF

danke ich sehr herzlich für das Überlassen des Themas, für die bei der Ausführung der Arbeit erwiesene Unterstützung und für die Anregungen, die er mir dabei zuteil werden ließ.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung 1

Durchführung der Farbreaktion und Prüfung der Spezifität 4

Aufarbeitung der Rohprodukte 6

Untersuchung der Substanz A 9

a) IR-Spektroskopie 9

b) Vermutliche Struktur der Substanz A 10

c) NMR-Spektroskopie 11

d) Diskussion der Elektronenspektren 13

e) Bis(5-dimethylaminobenzal)-aceton 18

f) Massenspektrometrische Fragmentierung der Substanz A und des Bis(5-dimethylamino-benzal)-acetons 20

Reaktionen mit isopropanolähnlichen Substanzen 23

a) Reaktion mit Aceton 23

Isolierung der Substanzen B und C 23

IR-Spektren 24

NMR-Spektren 25

Struktur der Verbindungen B und C 27

b) Reaktion mit Butanon-(2) 27

Isolierung der Substanz D 27

IR-Spektrum 28

NMR-Spektrum 29

Massenspektrum 31

Struktur der Verbindung D 33

Seite

c) Reaktion mit Diisopropyläther 33
Isolierung der Substanzen E und F 33
IR-Spektren 35
NMR-Spektren 36
Struktur der Verbindungen E und F 37

Diskussion des Reaktionsmechanismus 38

Zusammenfassung 43

Beschreibung der Versuche 45

EINLEITUNG

Im Jahre 1885 setzte P. BOESNECK[1] Chloral mit Dimethylanilin um und erhielt unter Chloroformabscheidung einen Stoff, den er für p-Dimethylaminobenzaldehyd hielt, wobei er die p-Stellung der Substituenten jedoch noch nicht belegen konnte. Im folgenden Jahr konnte er seine Vermutung bestätigen[2]. H. WEIL[3] erhielt 1894 den Aldehyd "durch Erhitzen von Tetramethylamidobenzhydrol mit Säuren" und machte auf Farbreaktionen aufmerksam, die der Aldehyd mit aromatischen Aminen gibt. P. EHRLICH[4] wies 1901 mit einer salzsauren Lösung des Aldehyds bestimmte, ihm noch unbekannte Ausscheidungsprodukte des menschlichen Körpers nach, die sich mit roter Farbe durch Chloroform ausschütteln ließen. Das von EHRLICH eingeführte Reagens wurde in das DAB 5 und das DAB 6 zum Nachweis von Urobilinogen aufgenommen.

F. SACHS und W. LEWIN[5] stellten eine große Zahl Derivate des Aldehyds dar, unter ihnen das gelbrote p-Dimethylaminobenzalaceton und das rote "Tetramethyl-p-dimethylamidodibenzalaceton" (besser zu bezeichnen als Bis(4-dimethylaminobenzal)-aceton). Sie beschrieben auch die ebenfalls rote p-Dimethylaminobenzal-barbitursäure.

Die Häufigkeit farbiger Derivate legte es nahe, 4-Dimethylaminobenzaldehyd als Reagens in der qualitativen Analyse einzusetzen.

In den letzten Jahren wurde der Aldehyd auch zur kolorimetrischen Bestimmung verschiedener Substanzen herangezogen. Es soll im folgenden nur eine Auswahl dieser Nachweise angeführt werden, die die Einsatzmöglichkeit des Reagens innerhalb verschiedener Stoffgruppen deutlich macht.

---

1) P. BOESNECK, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1516 (1885)
2) P. BOESNECK, ibid. 19, 365 (1886)
3) H. WEIL, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 3316 (1894)
4) P. EHRLICH, Die Medicinische Woche, 1901, S. 151
5) F. SACHS und W. LEWIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3569 (1902)

Durch Bildung Schiffscher Basen können stickstoffhaltige Verbindungen wie Sulfonamide und Harnstoff[6] bestimmt werden. Andere Nachweise beruhen auf der Reaktion des Aldehyds mit aktiven Methylengruppen in Pyrrol- und Indolderivaten[7,8], in Imidazolabkömmlingen[9] und Barbitursäure[10] (Bestimmung von Orotsäure nach Überführung in Barbitursäure als 5-(p-dimethylaminobenzal)-barbitursäure).

Auch die in Fuselölen auftretenden höheren Alkohole[11] können als Methylenkomponente fungieren und so im Branntwein bestimmt werden.

Das DAB 7 läßt drei Nachweise mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd durchführen: Isoamylalkohol wird auf Verunreinigung mit Indolderivaten geprüft, Kakaoschalenfett als Verfälschung von Kakaobutter nachgewiesen und Campherspiritus auf Verschnitt mit Isopropanol untersucht. Diese Prüfung wird nach dem Arzneibuch folgendermaßen durchgeführt:

5 ml eines evtl. Isopropanol enthaltenden Destillates aus Campherspiritus werden mit 20 ml Wasser verdünnt. Nach dem Entfärben mit medizinischer Kohle werden 2,0 ml dieser Mischung mit einer Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 2,0 ml konz. Schwefelsäure unterschichtet. Bei Anwesenheit von Isopropanol tritt an der Grenzfläche der beiden Flüssigkeiten innerhalb von 15 Sekunden eine blutrote Färbung auf.

Die Aufklärung der Rotfärbung, die bei diesem von H. AUTERHOFF[12] gefundenen Nachweis eintritt, soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden.

Die Analyse des bei dem Nachweis entstehenden Stoffgemisches bereitete Schwierigkeiten. Einmal wird die Reaktion durch die herrschenden extremen Bedingungen unübersichtlich, zum anderen ist eine Reihe ähnlich gebauter

---

6) I.M. LEVINE, R. LEON und F. STEIGMANN, Clin. Chem. 7, 488 (1961)
7) A. TREIBS und E. HERRMANN, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 299, 168 (1955)
8) H. v. DOBENECK und H. PRIETZEL, ibid. 299, 214 (1955)
9) W. LIESENKLAS und H. AUTERHOFF, Dtsch. Apotheker-Ztg. 105, 1243 (1965)
10) T. ADACHI, Bitamin 27, 433 (1963)
11) B.V. LIPIS und Z.A. MAMAKOVA, Tr. Moldavsk, Nanchu Issled Inst. Pischevoi Prom. 2, 31 (1962); Ref. CA 59
12) H. AUTERHOFF, Pharmaz. Zentralhalle f. Deutschl. 89, (9) (1950)

Stoffe zu erwarten, die während der Arbeitsgänge im Zuge der Isolierung leicht verändert werden und auch miteinander weiterreagieren können. Es war daher nötig, die Aufarbeitung unter möglichst schonenden Bedingungen durchzuführen.

DURCHFÜHRUNG DER FARBREAKTION UND PRÜFUNG DER SPEZIFITÄT

4-Dimethylaminobenzaldehyd (im folgenden kurz mit I bezeichnet) kristallisiert in weißen Blättchen, die bei 74 - 75° schmelzen. Er ist praktisch unlöslich in kaltem Wasser und schwer löslich in heißem Wasser und Äther. Die Löslichkeit in Alkohol ist gut, in Dichlormethan und Chloroform sehr gut.

Zur Prüfung der Spezifität der Reaktion im Bezug auf den Isopropanolnachweis unterschichtete man 10proz. wäßrige Lösungen von Isopropanol und einer Reihe ähnlicher Stoffe mit einer 1proz. Lösung von I in konz. Schwefelsäure und beobachtete die an der Grenzfläche auftretende Färbung nach 15 Sekunden, 5 Minuten und 15 Minuten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tab. 1: Spezifität der Isopropanolreaktion

Substanz	Färbung nach 15 Sek.	Färbung nach 5 Min. / 15 Min.
Methanol	-	-
Äthanol	-	-
Propanol-(1)	-	lachsrot → kirschrot
i-Propanol	+	blutrot [λ_{max} 450 nm]
Butanol-(1)	-	braungelb
Butanol-(2)	+	violettrot [λ_{max} 500 nm]
2-Methyl-butanol-(2) ⊠ Pentanol-(3)	+	violett [λ_{max} 540 nm]
Formaldehyd	-	-
Essigsäureäthylester	-	gelbrot → braunrot
Essigsäure	-	-
Äthylenglykol	-	-
Glycerin	-	gelbrot
Aceton	-	gelbrot → orange
Butanon-(2)	-	orange
Diisopropyläther	+	blutrot

⊠ = Methanol als Lösungsvermittler

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß eine Reihe der eingesetzten Substanzen mit dem Reagens unter den gegebenen Bedingungen eine Färbung zeigt. Die Reaktionen unterscheiden sich jedoch einmal durch die Geschwindigkeit, mit der sich die Färbung bildet, und zum anderen durch die Farbtönung und die Farbintensität.

Die an der Grenzfläche entstandenen Färbungen gehen bei längerem Stehenlassen in die Schwefelsäure über.

Eine Farbreaktion mit Isopropanol ist nur bei Verwendung von konz. Schwefelsäure zu beobachten, nicht dagegen mit anderen Mineralsäuren oder auch Gemischen mit wasseraufnehmenden Komponenten wie etwa Phosphorsäure - Phosphorpentoxid.

Wenn die Reaktion mit Isopropanol unter völligem Wasserausschluß durchgeführt wird, tritt die Rotfärbung nur zögernd ein. Nach Zugabe von wenig Wasser erfolgt sie augenblicklich, um bei weiterer Verdünnung über Blaurot nach Violettblau zu wechseln.

Der rote Stoff bei der Isopropanolreaktion ist aus saurem Milieu mit organischen Lösungsmitteln nicht ausschüttelbar. Beim Alkalisieren mit Natronlauge oder auch Ammoniak fällt ein gelb gefärbtes Produkt aus, das mit Äther, Chloroform und Dichlormethan aufgenommen werden kann. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält einen braunroten bis schwarzbraunen Rückstand (im weiteren Rohprodukt 1 genannt), der mit konz. Schwefelsäure eine rote bis braunrote Färbung gibt.

Beim Aufbewahren des Ansatzes mit Isopropanol über längere Zeit bei Temperaturen unter -10° scheiden sich dunkelrote Kristalle aus der Schwefelsäure ab, die zwischen $+9^{\circ}$ und $+10^{\circ}$ schmelzen und bei der Titration mit Lauge einen Schwefelsäuregehalt von 81% aufweisen. Die Kristalle wurden wie der Isopropanol-Ansatz aufgearbeitet und der dabei gewonnene Rückstand als Rohprodukt 2 bezeichnet.

AUFARBEITUNG DER ROHPRODUKTE

Die Eigenschaften der Rohprodukte sind stark von den Umsetzungs- und Aufarbeitungsbedingungen abhängig. Wenn der Ansatz beim Durchführen der Reaktion oder bei der Aufarbeitung zu stark erwärmt wird, entstehen dunkelbraun bis schwarz aussehende Produkte, die im DC nicht aufgetrennt werden, spezifisch riechen und harzartige Eigenschaften haben. Aufgrund dieser Eigenschaften wurden keine weiteren Untersuchungen mit ihnen angestellt. Die Aufarbeitung wird daher zweckmäßig unter Eiskühlung vorgenommen.

Eine dc Untersuchung der beiden Rohprodukte zeigt, daß das Rohprodukt 1 aus einer Vielzahl von Substanzen besteht, während das Rohprodukt 2 in nur wenige Flecke aufgetrennt wird.

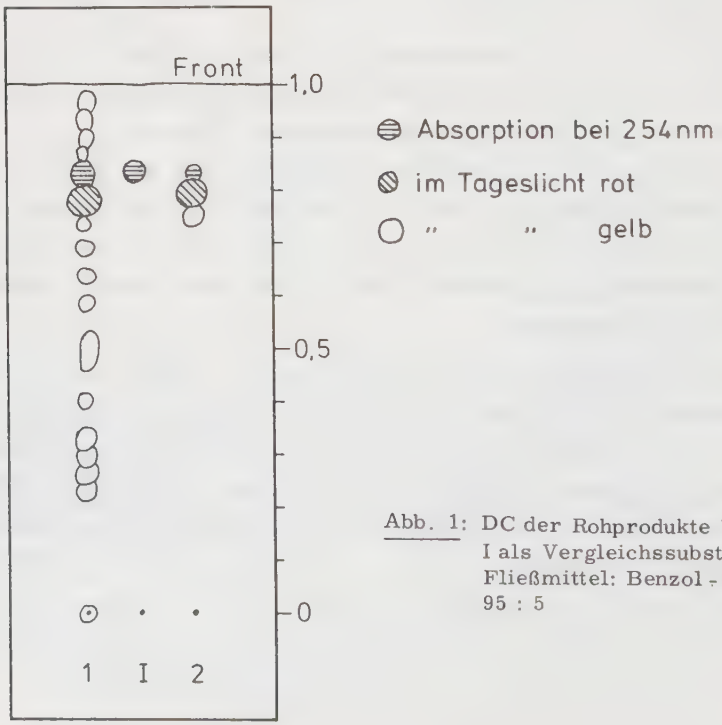


Abb. 1: DC der Rohprodukte 1 und 2; I als Vergleichssubstanz. Fließmittel: Benzol - Methanol 95 : 5

Da die Menge der in der Kälte ausgefallenen Kristalle nur gering war, geschah die Aufarbeitung zu reineren Produkten vor allem aus dem Rohprodukt 1. Dieses läßt sich säulenchromatographisch an basischem Aluminiumoxid mit Äther als Fließmittel in zwei Stoffgruppen trennen, von denen eine schwarzgrün gefärbte am Start bleibt, während die andere in eine Reihe vorwiegend rot gefärbter Zonen aufgetrennt wird. Das beim Auswaschen dieser Zonen ablaufende Eluat wurde fraktioniert aufgefangen und der Inhalt dc geprüft. Nach Abtrennung von Vor- und Nachlauf lieferte die Säule Fraktionen, die im DC bei Betrachtung im langwelligen UV-Licht (365 nm) zwei Flecke zeigten, von denen einer stark rot und der andere gelb fluoreszierte.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Kristallisieren des Rückstandes aus Alkohol zeigte das DC nur noch einen Fleck mit dem Rf-Wert 0,77, der im langwelligen UV-Licht intensiv rot fluoreszierte (Abb. 2). Die so erhaltene Substanz wird im folgenden als Substanz A bezeichnet.

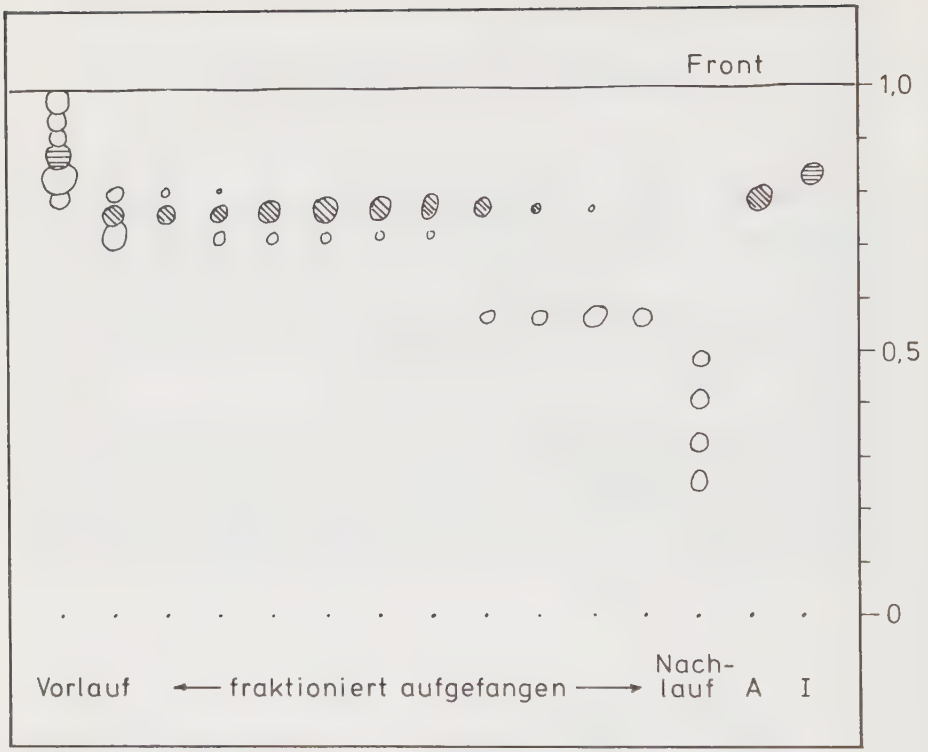


Abb. 2: DC der von der Aluminiumoxidsäule gewonnenen Fraktionen; I und Substanz A als Vergleich. Fließmittel: Benzol - Methanol 95 : 5

Die Substanz A ist löslich in Alkohol, Äther und Ligroin, sehr gut löslich in Chloroform und Dichlormethan. Der Schmelzpunkt liegt nach dem Kristallisieren aus Äther bei 192 - 194°, aus Alkohol bei 195°.

Das Molekulargewicht wurde nach der osmometrischen Methode in Chloroform zu 320 bestimmt, eine massenspektrometrische Untersuchung bestätigte diesen Wert.

Das in gleicher Weise aufgearbeitete Rohprodukt 2 ergibt einen ebenfalls rot gefärbten Stoff, der den gleichen Rf-Wert zeigt wie die Substanz A und im Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und im Molekulargewicht mit diesem übereinstimmt.

UNTERSUCHUNG DER SUBSTANZ A

a) IR-Spektroskopie

Das IR-Spektrum der Substanz A ist identisch mit dem der aus dem Rohprodukt 2 gewonnenen roten Substanz.

Im IR-Spektrum der Substanz A sind als charakteristische Signale die aus der Ausgangssubstanz I stammenden Banden eines 1,4-disubstituierten Aromaten und die Banden der N-Methylgruppen zu erwarten. Hierher gehören die -C=C-Ringschwingungen mit Banden bei 1600, 1520 und 1435 cm^{-1}, sowie die eine p-Substitution andeutenden Banden bei 1230 und 1120 cm^{-1}. Die durch zwei benachbarte frei schwingende H-Atome hervorgerufene CH-Wagging-Schwingung sollte Banden bei 810 und 830 cm^{-1} hervorrufen. Im Bereich zwischen 2500 und 3200 cm^{-1} müßten durch Valenzschwingungen des Aromaten Banden bei 3030 cm^{-1} und durch die CH_3-Valenzschwingungen der Methylgruppen bei 2960 und 2870 cm^{-1} auftreten.

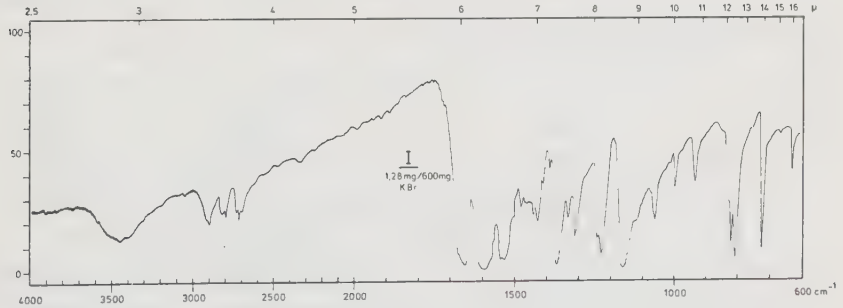


Abb. 3: IR-Spektrum von I in KBr

Diese Erwartungen werden von dem IR-Spektrum der Substanz A erfüllt.

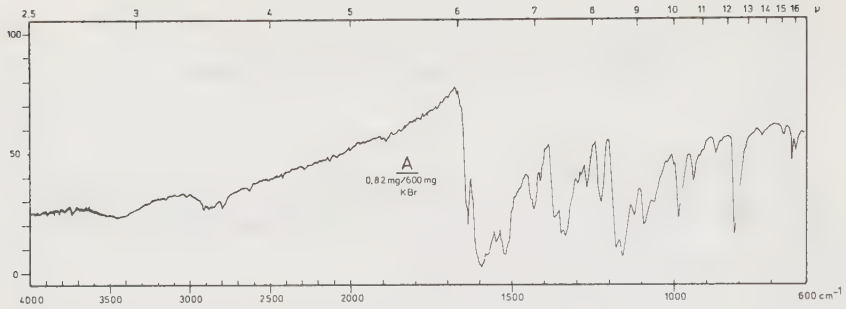


Abb. 4: IR-Spektrum der Substanz A in KBr

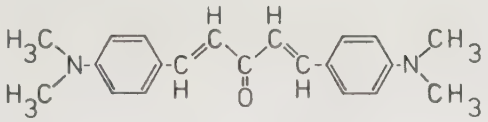
Darüber hinaus ist ein gegenüber der Bande bei 1530 cm^{-1} stärker ausgeprägtes Signal bei 1590 cm^{-1} zu beobachten, sowie eine scharfe Bande bei 1635 cm^{-1}. Zusätzlich finden sich noch Banden bei 1295 und 985 cm^{-1}. Diese Kombination läßt auf das Vorhandensein einer Carbonylfunktion schließen, die in Konjugation zu einer olefinischen Doppelbindung mit trans-ständigen Substituenten steht. Das Auftreten der Carbonylabsorption unterhalb 1650 cm^{-1} läßt sich durch die Konjugation einmal zu einer olefinischen Doppelbindung und weitergehend zu einem Aromaten mit p-ständiger Dimethylaminogruppe erklären.

Diese Strukturelemente deuten auf eine Verbindung vom Typ der Benzalacetone hin.

b) Vermutliche Struktur der Substanz A

Die Elementaranalyse der Substanz A erbrachte Daten, die in Verbindung mit dem Molekulargewicht von 320 die Summenformel $C_{21}H_{24}N_2O$ ergaben. Diese Summenformel läßt vermuten, daß zwei Moleküle der Ausgangssubstanz I in einem Molekül der Substanz A enthalten sind, was einem Anteil von zwölf Wasserstoffatomen entspräche, die in der Dimethylaminogruppierung gebunden sind. Da das IR-Spektrum auf eine olefinische Doppelbindung in Konjugation zu einem Aromaten hinweist, kann anhand der bisher vor-

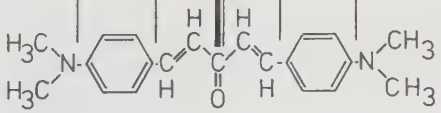
liegenden Daten für die Substanz A die Struktur eines disubstituierten Dibenzalacetons postuliert werden:



c) NMR-Spektroskopie

Zwölf in der Dimethylaminogruppierung gebundenen Protonen stehen zwölf Protonen mit anderen Bindungspartnern gegenüber. Sie setzen sich zusammen aus acht Protonen der 1,4-disubstituierten Aromaten und vier Protonen an den olefinischen Doppelbindungen. Da das Molekül spiegelbildlich zu einer durch die Carbonylgruppe zu legenden Symmetrieebene gebaut ist, sind im NMR-Spektrum nur Signale für jeweils eine Molekülhälfte zu erwarten; durch Integration über der Fläche unter den Signalen müßte sich jedoch ein Verhältnis von 4 : 8 : 12 für die im Molekül vorhandenen Protonen ergeben.

Bindungsart	Anzahl der Protonen
Olefinische Protonen	2 | 2
Aromatenprotonen	4 | 4
N-Dimethylprotonen	6 | 6



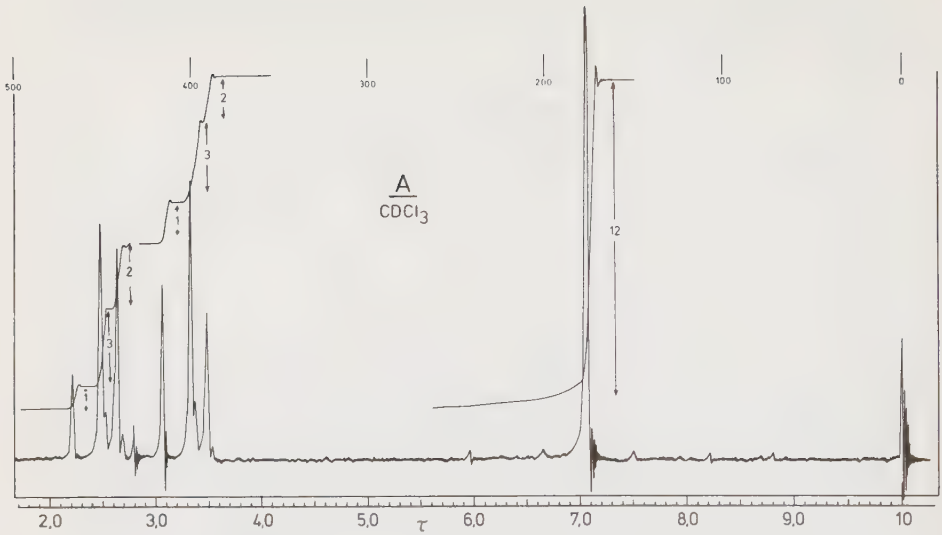


Abb. 5: NMR-Spektrum der Substanz A

Die im NMR-Spektrum der Substanz A erscheinenden Signale können wie folgt zugeordnet werden: Die Protonen der N-Dimethylgruppen erscheinen als ein scharfes Signal bei $\tau = 7,05$, die der 1,4-disubstituierten Aromaten als zwei Dubletts bei $\tau = 2,47$ und $\tau = 2,63$ sowie bei $\tau = 3,32$ und $\tau = 3,45$ ($J = 9$ Hz). Die Signale der olefinischen Protonen werden bei $\tau = 2,20$ und $\tau = 2,47$ ebenfalls als zwei Dubletts mit der Kopplungskonstante 16 Hz gefunden. Die Integration zeigt, daß die Signale bei $\tau = 2,47$ und $\tau = 3,32$ jeweils einem Signal aus den Dubletts der Aromatenprotonen und den olefinischen Protonen zugeordnet werden müssen.

Aus der Integration ergibt sich weiter ein Protonenverhältnis von 1 : 1 zwischen den Protonen der N-Methylgruppen und den Protonen des restlichen Moleküls oder, anders aufgeschlüsselt, ein Protonenverhältnis von 4 : 8 : 12 zwischen den Protonen der Doppelbindung, des Aromaten und der Methylgruppen.

Die Aussage des Protonenresonanzspektrums stimmt mit den bisher gewonnenen Daten des Substanz A und der postulierten Formel überein.

d) Diskussion der Elektronenspektren[13)]

Das Elektronenspektrum der Substanz A weist - in Methanol gemessen - Maxima bei 265 nm ($\lg \varepsilon = 4,20$), 320 nm ($\lg \varepsilon = 3,84$) und bei 455 nm ($\lg \varepsilon = 4,70$) auf.

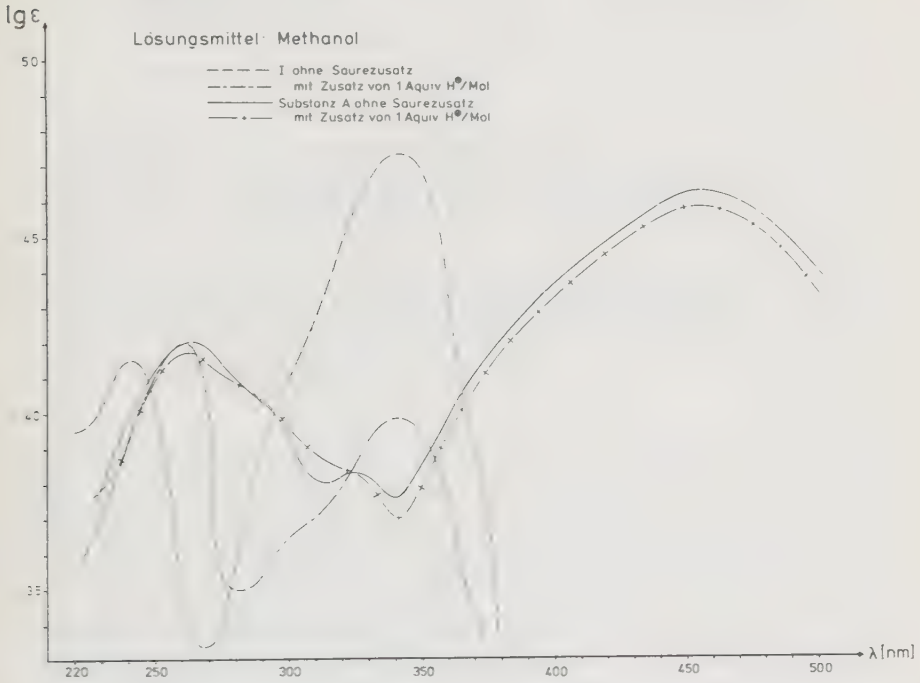
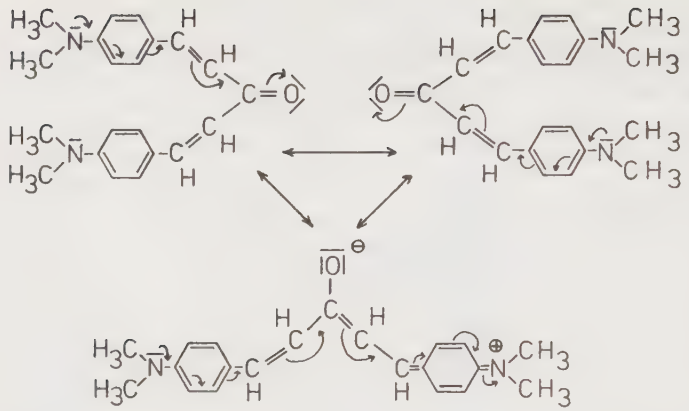


Abb. 6: Elektronenspektren der Substanzen A und I. Veränderungen bei geringem Säurezusatz

Die Bande bei 265 nm kann als E.T.-Bande der beiden Dimethylaminogruppen angesehen werden, das Maximum bei 320 nm als E.T.-Bande der Ketogruppe. Da letztere in das gesamte Konjugationssystem des Moleküls einbezogen ist, können die Elektronenübergänge weniger leicht auftreten.

13) A.I. SCOTT, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford 1964

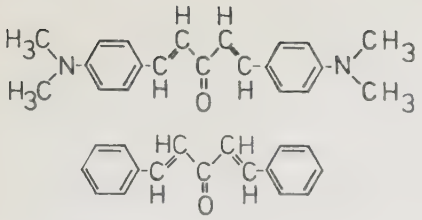


Hierfür spricht sowohl die Lage der Bande wie auch ihre abgeschwächte Intensität. Bei 455 nm findet sich eine Carbonylbande, wie sie für CO-Gruppierungen an langen, konjugierten Systemen typisch ist (Benzophenon u. dergl.).

Das Absorptionsspektrum von I (gemessen in Methanol) zeigt Maxima bei 240 nm (lg ε = 4, 15) und 340 nm (lg ε = 4, 74). Beide können als E. T. -Banden angesehen werden, wobei die Bande bei 240 nm der N-Dimethylgruppe und die Bande bei 340 nm der Aldehydgruppe zugeordnet werden kann.

Durch Zusatz von wenig Säure (1 Äquiv. H_2SO_4/Mol) wird die N-Dimethylgruppe protonisiert und hat dadurch keinen Einfluß mehr auf das Konjugationssystem. Die Absorptionsintensität der Carbonylgruppe nimmt ab, die E. T. -Bande der Dimethylaminogruppe verschwindet, und es tritt eine benzoide Bande bei 260 nm mit einem lg ε-Wert von 4, 2 auf.

Bei einer Messung des Absorptionsspektrums der Substanz A in ca. 2 n H_2SO_4 (10% Schwefelsäure in Methanol) sind die Dimethylaminogruppen protonisiert und damit dem Konjugationssystem entzogen. Zusätzlich üben die quartären Stickstoffatome einen negativen M-Effekt aus. Hierdurch tritt die E. T. -Bande des Carbonyls bei 310 nm stärker in Erscheinung (lg ε = 4, 36). Vergleichsmessungen an unsubstituiertem Dibenzalaceton ergaben - in Methanol und in 10 proz. Schwefelsäure gemessen - jeweils ein Maximum bei 295 nm.



λ_{max} [nm] in CH_3OH	2 n H_2SO_4
455	310
295	295

Bei höheren Schwefelsäurekonzentrationen tritt eine zunehmende Beeinflussung des Konjugationssystems durch Protonisierung der Carbonylgruppe auf. Es wird ein "neuer Chromophor" geschaffen[14], der durch die Oxoniumstruktur zusammen mit dem π-Elektronensystem des Moleküls sein Absorptionsmaximum bei 435 nm besitzt. Bei einer Schwefelsäurekonzentration von ca. 65% liegen beide Formen des Chromophors in gleichen Anteilen vor.

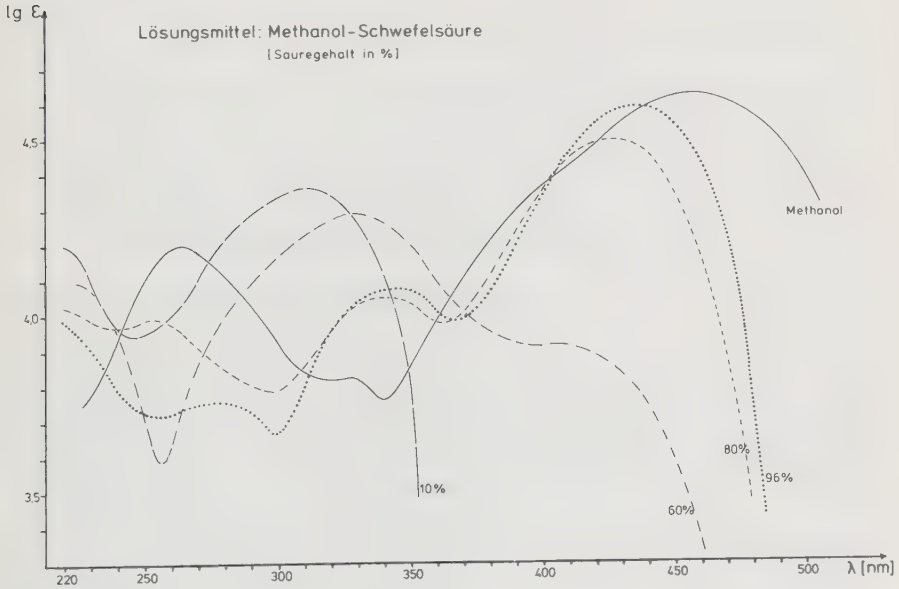


Abb. 7: Veränderungen des Elektronenspektrums der Substanz A in Abhängigkeit von der Säurekonzentration im Lösungsmittel

14) B. EISERT, E. MERKEL und W. REISS, Chem. Ber. 88, 1513 (1954)

In 60proz. Schwefelsäure ist das Carbonylmaximum bei 330 nm abgeschwächt (lg ϵ = 4,28), während das neue Maximum bei 410 nm entsteht.

Messungen in 80proz. und 90proz. Schwefelsäure zeigen, daß das durch "Halochromie" entstandene Maximum seine größte Wellenlänge bei 435 nm und einem lg ϵ-Wert von 4,5 erreicht. Im kurzwelligen Bereich treten benzoide Banden auf, die bei geringeren Säurekonzentrationen verdeckt sind. Die Ketonbande um 330 nm wird zugunsten der Bande der Oxoniumstruktur geschwächt.

Die Reaktion zwischen I und Isopropanol in konz. Schwefelsäure läßt sich in ihrem zeitlichen Ablauf anhand der Elektronenspektren nicht verfolgen, da für eine direkte Messung die Aldehydkonzentration zu groß ist. Durch Verdünnen mit konz. Schwefelsäure kann man in einen meßbaren Bereich gelangen, jedoch besteht noch ein so großer Intensitätsunterschied zwischen dem Bereich von 220 bis 350 nm und größeren Wellenlängen, daß nur jeweils ein Bereich vermessen werden kann.

Wenn man von meßbaren Aldehydkonzentrationen ausgeht und berechnete Mengen Isopropanol zufügt, wird ein geringes Absorptionsmaximum bei 400 nm gefunden, während bei 300 nm ein Maximum hoher Absorption besteht. Dieses stammt aus einer Reaktion zwischen Isopropanol und Schwefelsäure, wie durch Messungen an diesem Gemisch gezeigt werden konnte.

Spektren, aus denen auf eine Abnahme der Aldehydkonzentration bei gleichzeitiger Zunahme der Konzentration an Reaktionsprodukten aus Isopropanol und I geschlossen werden könnte, entsprechen also nicht den Bedingungen des Isopropanolnachweises. Sie können auch nur in einer kurzen Zeitspanne nach Beginn der Reaktion aufgenommen werden. Abb. 8 zeigt die Veränderung des Elektronenspektrums eines Gemisches von I und Isopropanol in konz. Schwefelsäure. Die Kurve I gibt die Absorption von I in konz. Schwefelsäure wieder, die Kurven 1, 2, 3 und 4 wurden nach Zusatz von Isopropanol aufgenommen.

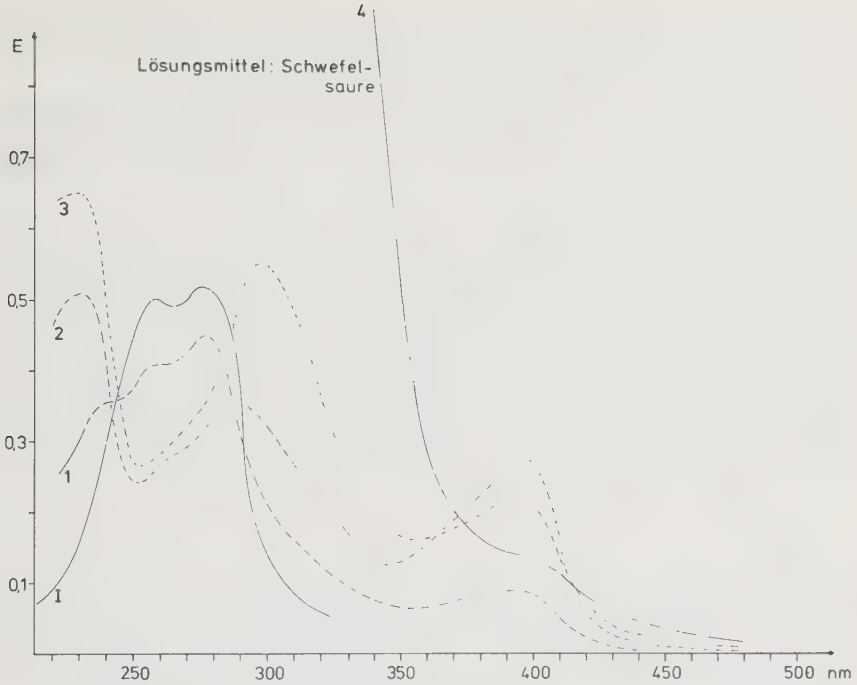


Abb. 8: Absorptionskurven des Reaktionsverlaufs zwischen I und Isopropanol. Lösungsmittel: konz. Schwefelsäure.
I: Spektrum von I in konz. Schwefelsäure
1: Messung 5 Min. nach Zugabe von Isopropanol
2: Messung nach 15 Min.
3: Messung nach 30 Min.
4: Messung nach 60 Min.

Die Messung 5 Min. nach Mischen der Komponenten (Kurve 1) zeigt noch eine deutliche Absorption des Aldehyds bei 260 und 280 nm. Bei 240 nm erscheint eine Schulter und bei 395 nm erhebt sich das Absorptionsmaximum des Umsetzungsproduktes aus I und Isopropanol.

Nach 15 Min. (Kurve 2) hat das Maximum des Aldehyds unter bathochromer Verschiebung an Intensität abgenommen, während die Intensität des Maximums bei 395 nm erhöht ist. Hier ist eine Abhängigkeit der Maxima bei 280 nm und bei 395 nm gegeben.

30 Min. nach Isopropanolzugabe (Kurve 3) erscheint ein deutliches Maximum bei 300 nm bei gleichzeitiger Abnahme der Absorption bei 395 nm.

Nach 60 Min. (Kurve 4) erreicht die Absorption bei 300 nm nicht mehr meßbare Werte ($E \gg 1,0$), während das Maximum bei 395 nm nur noch als Schulter zu erkennen ist.

Die Lage des Absorptionsmaximums im langwelligen Bereich ist von den Konzentrationen der Reaktionspartner im Isopropanolnachweis abhängig. So wird ein stabiles Maximum bei 450 nm nur unter den tatsächlichen Bedingungen des Isopropanolnachweises (Konzentration an I ca. 1% in der Schwefelsäure) erreicht. Bei geringeren Konzentrationen ($1 \cdot 10^{-4}$%) erreicht das Maximum nur 400 nm als größte Wellenlänge und wird im weiteren Reaktionsverlauf abgeschwächt.

e) Bis(5-dimethylaminobenzal)-aceton

Der als Bis(4-dimethylaminobenzal)-aceton zu bezeichnende Stoff der postulierten Formel wurde in Anlehnung an die Vorschrift von SACHS und LEWIN[5] dargestellt. Er bildet gelbrote Kristalle, die im DC, in Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Molekulargewicht mit der Substanz A überein stimmen.

Die Absorptionsspektren und NMR-Spektren sind identisch, und die Massenspektren weisen eine im wesentlichen gleiche Fragmentierung auf.

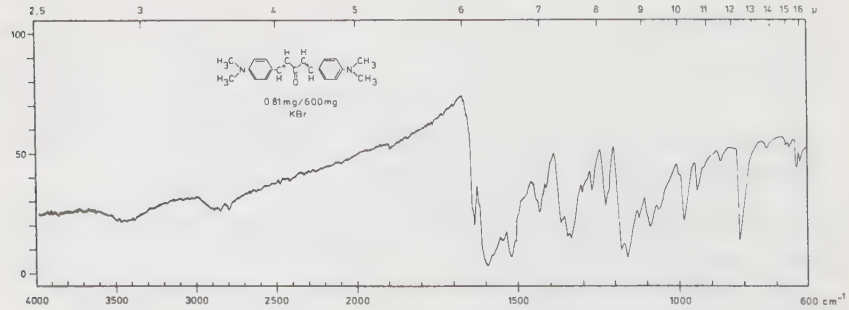


Abb. 9: IR-Spektrum des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons in KBr

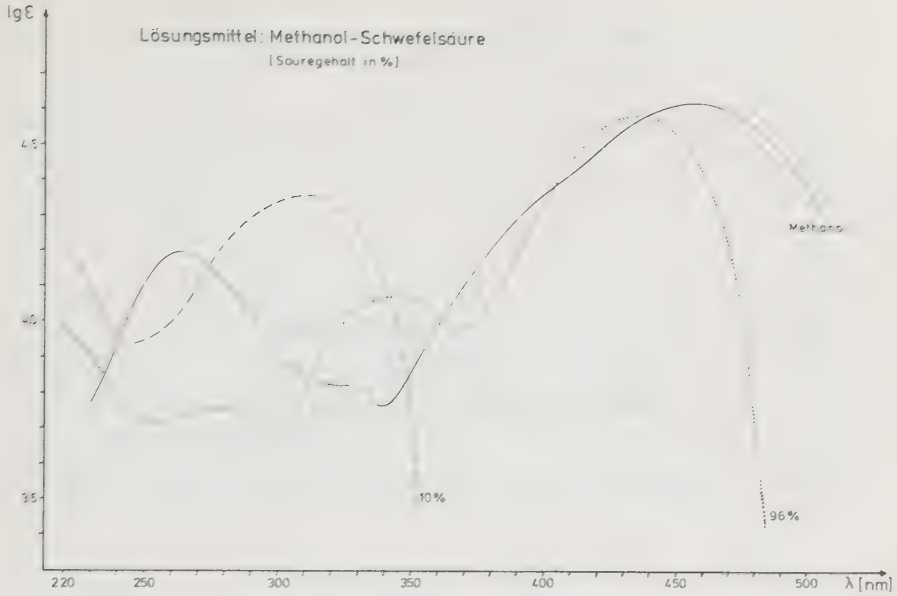


Abb. 10: Elektronenspektrum des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons. Veränderung bei Variation des Säuregehaltes im Lösungsmittel

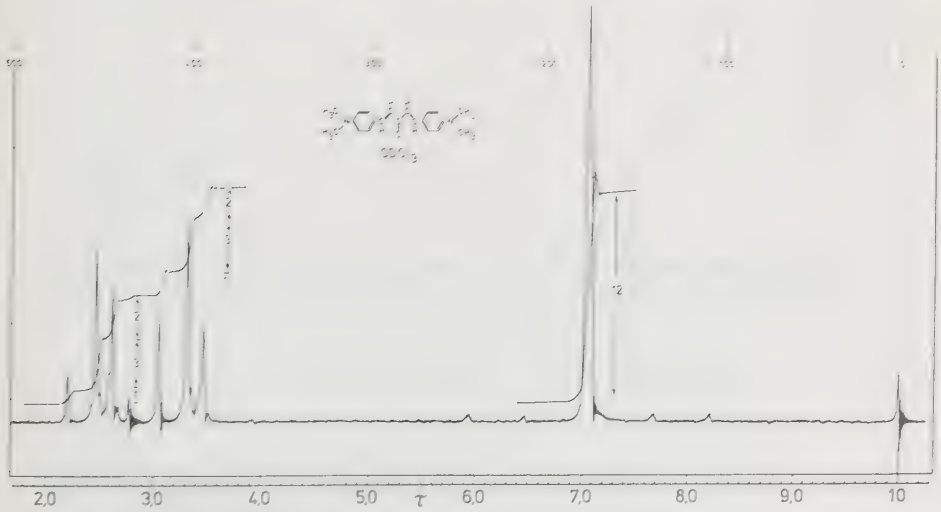


Abb. 11: NMR-Spektrum des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons

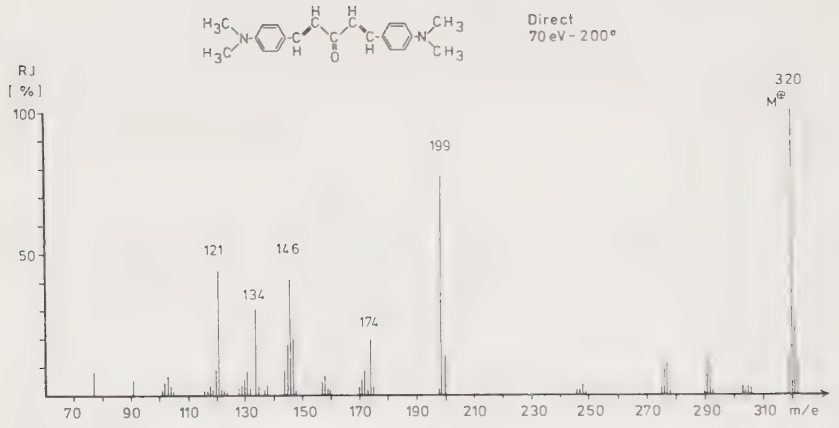


Abb. 12: Massenspektrum des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons

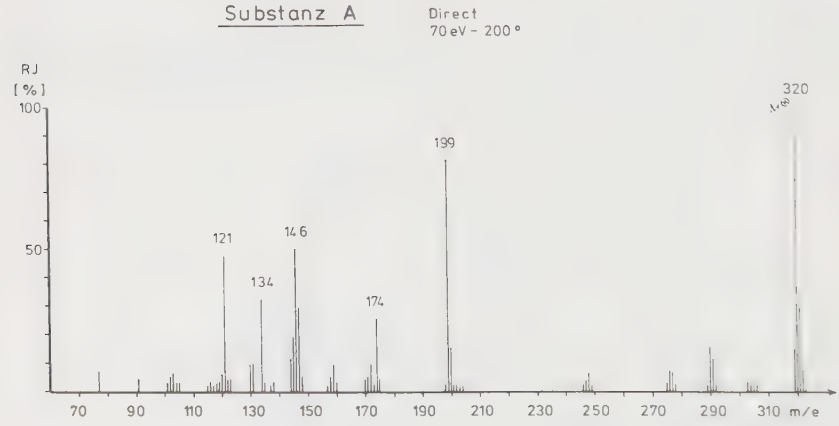


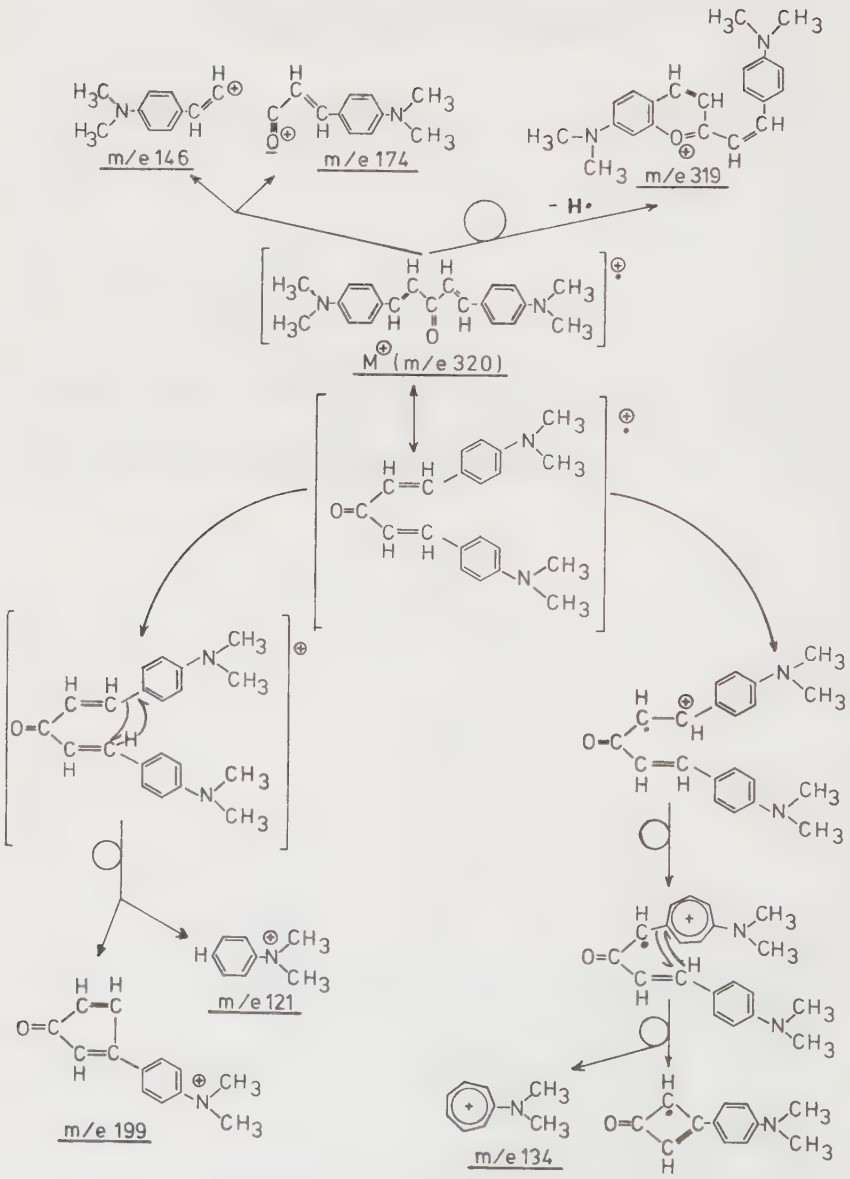
Abb. 13: Massenspektrum der Substanz A

f) Massenspektrometrische Fragmentierung der Substanz A und des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons

Die Massenspektren der Substanz A und des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons weisen beide als Basispeak den Molekülpeak bei m/e 320 auf. Neben dem relativ hohen Peak M-1 treten noch Fragmente mit den Massen m/e 199, 174, 146, 134 und 121 auf.

Der hohe Molekülpeak läßt sich mit der durch Resonanz gut stabilisierten Struktur der Substanz erklären. Die Intensität des Peaks M-1 erklärt sich nach WILLIAMS[15] durch eine Umlagerung unter Abspaltung eines Wasserstoffradikals. Die Fragmente der Massen m/e 146 und 174 bilden sich durch homolytische Spaltung nach Ionisierung des Carbonylsauerstoffs, die Fragmente m/e 199, 134 und 121 unter Umlagerung mit Wasserstoffwanderung.

15) J. RONAYNE, D.H. WILLIAMS und J.H. BOWIE, J. Amer. chem. Soc. 88, 4980 (1966)


m/e 146
m/e 174
m/e 319
- H•
M⊕ (m/e 320)
m/e 121
m/e 199
m/e 134

REAKTIONEN MIT ISOPROPANOLÄHNLICHEN SUBSTANZEN

Zur weiteren Klärung der Farbbildung beim Isopropanolnachweis wurden Parallelversuche mit Aceton, Butanon-(2) und Diisopropyläther durchgeführt. Die Ansätze wurden unter den gleichen Bedingungen wie beim Isopropanolnachweis aufgearbeitet. Das DC zeigt allgemein weniger Umsetzungsprodukte in den aufgearbeiteten Ansätzen als das Reaktionsprodukt 1 aus Isopropanol.

a) Reaktion mit Aceton

Zu einer gekühlten Mischung von 1 und konz. Schwefelsäure wurde unter weiterem Kühlen Aceton und wenig Wasser gegeben. Der Ansatz wurde 14 Tage bei - 15° aufbewahrt. Nach dem Alkalisieren des Ansatzes wurde das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt.

Im DC waren zwei Hauptumsetzungsprodukte mit den Rf-Werten 0,43 (rot) und 0,47 (gelb) zu erkennen.

Das Reaktionsprodukt läßt sich an basischem Aluminiumoxid mit Äther als Fließmittel säulenchromatographisch in je eine rot und gelb gefärbte Substanz trennen, die im DC einheitlich erschienen. Sie werden im folgenden Substanz B (Rf-Wert 0,47, gelb) und Substanz C (Rf-Wert 0,43, rot) genannt. Der Anteil in der Gesamtausbeute betrug 80% B und 20% C.

Die Molekulargewichte wurden zu 190 (B) und 320 (C) bestimmt und in Verbindung mit den Elementaranalysen die Summenformel $C_{12}H_{15}NO$ für B und $C_{21}H_{24}N_2O$ für C aufgestellt.

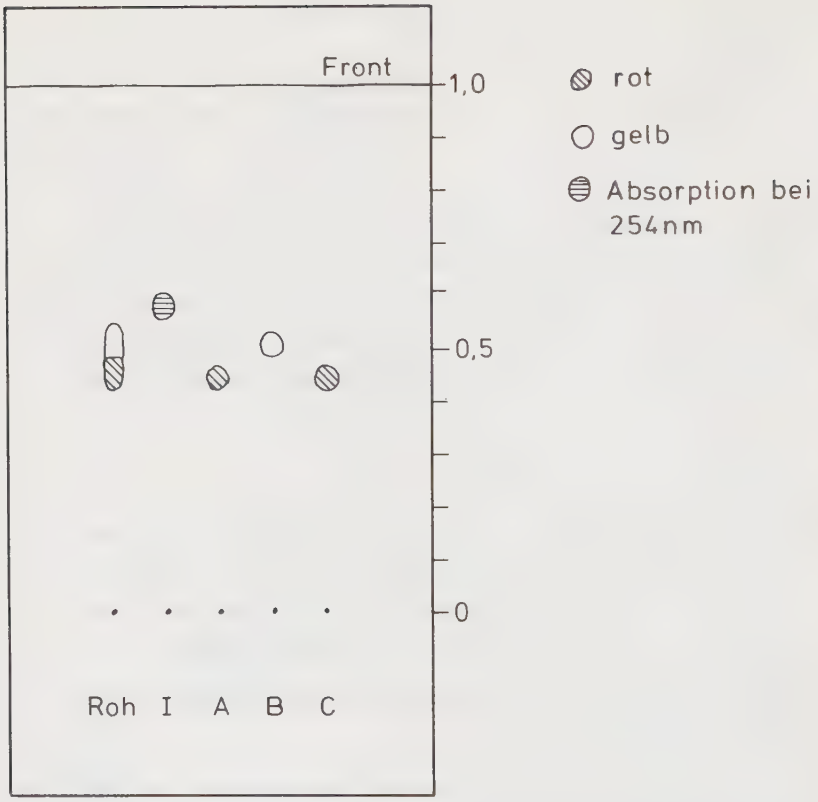


Abb. 14: DC des Rohproduktes aus der Umsetzung von I, mit A als Vergleich, sowie B und C nach säulenchromatographischer Trennung.
Fließmittel: Benzol - Methanol 97, 5 : 2, 5

Die IR-Spektren zeigen in beiden Fällen Banden für Carbonylfunktionen, -C≡C- Doppelbindungen und eine 1, 4-Disubstitution an einem Aromaten und ähneln damit dem Spektrum der Substanz A.

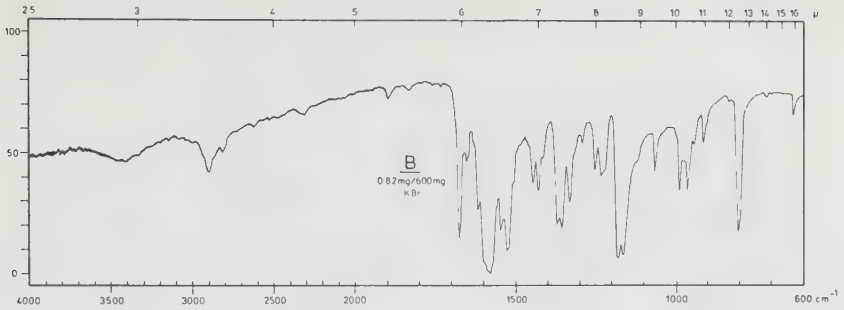


Abb. 15: IR-Spektrum der Substanz B in KBr

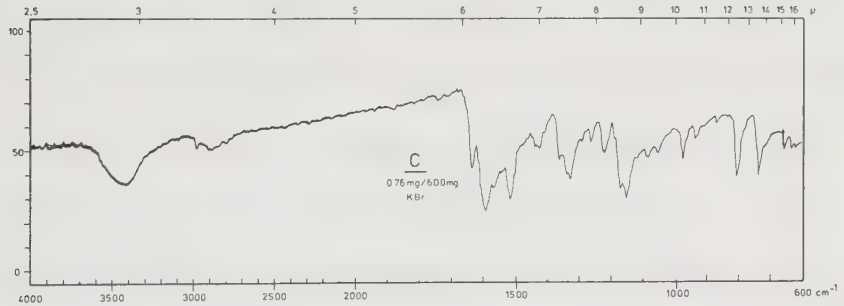


Abb. 16: IR-Spektrum der Substanz C in KBr

Die Protonenresonanzspektren zeigen in beiden Fällen die Signale der N-Dimethylprotonen bei $\tau = 7,05$, die Dubletts des 1,4-disubstituierten Aromaten mit der Kopplungskonstanten 9 Hz, sowie die der olefinischen Doppelbindungen mit trans-ständigen Substituenten (J = 16 Hz). Das NMR-Spektrum der Substanz B zeigt bei $\tau = 7,70$ außerdem noch Protonen einer zu einer Ketogruppe benachbarten Methylgruppe.

Das NMR-Spektrum der Substanz C ist identisch mit dem der Substanz A.

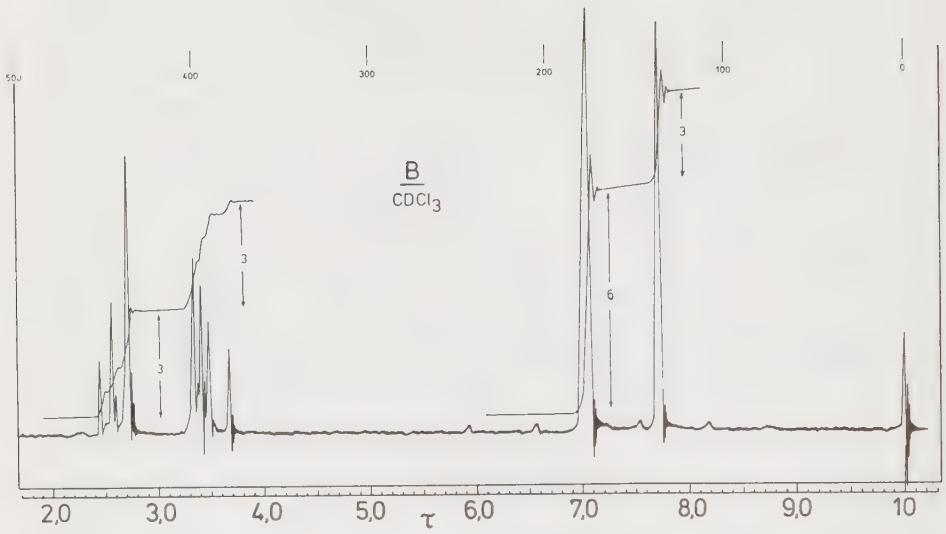


Abb. 17: NMR-Spektrum der Substanz B

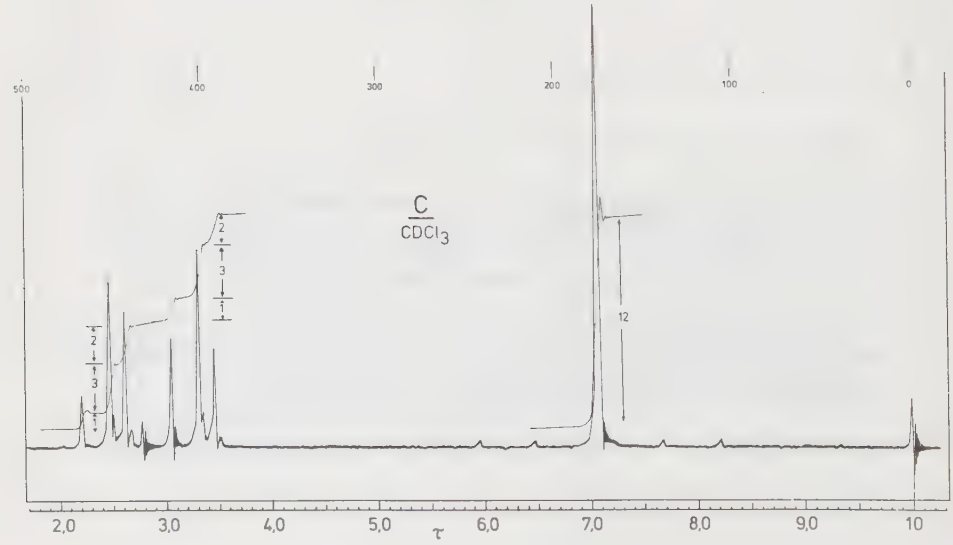
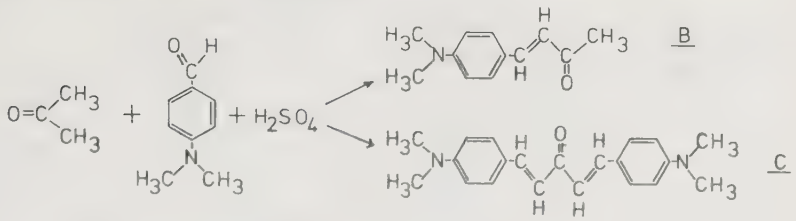


Abb. 18: NMR-Spektrum der Substanz C

Nach den oben beschriebenen Eigenschaften der Substanzen B und C kann man folgende Reaktion annehmen:



Nach der Vorschrift von SACHS und LEWIN[5] wurde das 4-Dimethylaminobenzalaceton synthetisiert. Es erwies sich als identisch mit der Substanz B (Daten und Spektren des synthetisierten Stoffes siehe Beschreibung der Versuche).

b) Reaktion mit Butanon-(2)

Eine gekühlte Lösung von I in konz. Schwefelsäure wurde mit Butanon-(2) und wenig Wasser versetzt. Nach 14tägigem Stehenlassen bei - 15° wurde der Ansatz alkalisiert und die entstandenen Reaktionsprodukte mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das DC des Rohproduktes zeigte, daß überwiegend eine gelbe Substanz mit dem Rf-Wert 0,62 gebildet worden war (Abb. 19). Sie soll im weiteren als Substanz D bezeichnet werden.

Nach Reinigen an basischem Aluminiumoxid mit Äther als Fließmittel konnte die Substanz D in 80proz. Ausbeute, bezogen auf das Rohprodukt, gewonnen werden.

Für die gelbe Substanz D wurde aufgrund des Molekulargewichtes von 203 und der Elementaranalysenwerte die Summenformel $C_{13}H_{17}NO$ aufgestellt.

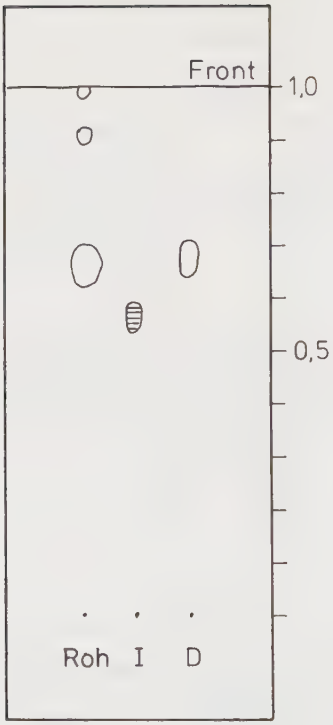


Abb. 19: DC des Rohproduktes der Umsetzung von I mit Butanon-(2), mit Substanz D und I als Vergleichssubstanz.
Fließmittel: Benzol - Methanol 97, 5 : 2, 5

Das IR-Spektrum ist dem der Substanzen A, B und C sehr ähnlich und deutet auf ein Benzalacetonderivat hin.

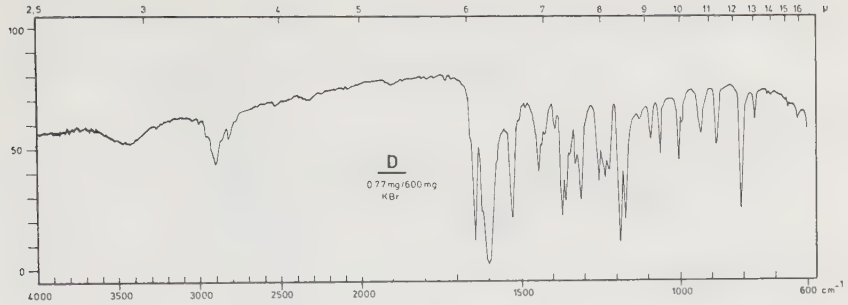


Abb. 20: IR-Spektrum der Substanz D in KBr

Im NMR-Spektrum werden außer den Signalen für olefinische Protonen und einen 1,4-disubstituierten Aromaten Signale für N-Dimethylprotonen bei τ = 7,05 und zusätzlich zwei Signale für Methylgruppen bei τ = 7,62 und 7,92 gefunden. Bei Messungen in Hexadeuterobenzol werden drei Signale im Bereich zwischen τ = 7,7 und 7,8 gefunden. Davon kann ein Dublett mit der Kopplungskonstante 2 Hz einer Kopplung mit einem olefinischen Proton zugeordnet werden; das dritte Signal rührt von einer nichtkoppelnden Methylgruppe her.

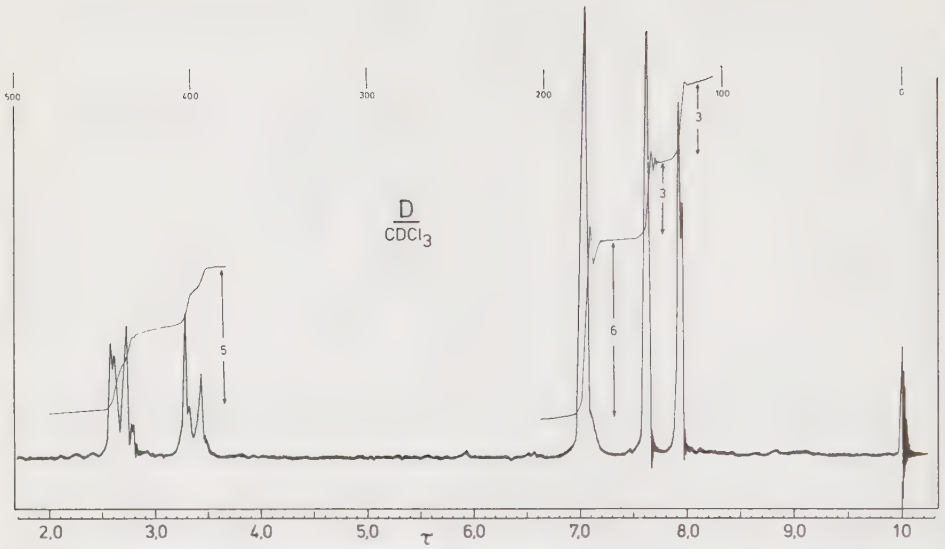


Abb. 21: NMR-Spektrum der Substanz D in $CDCl_3$

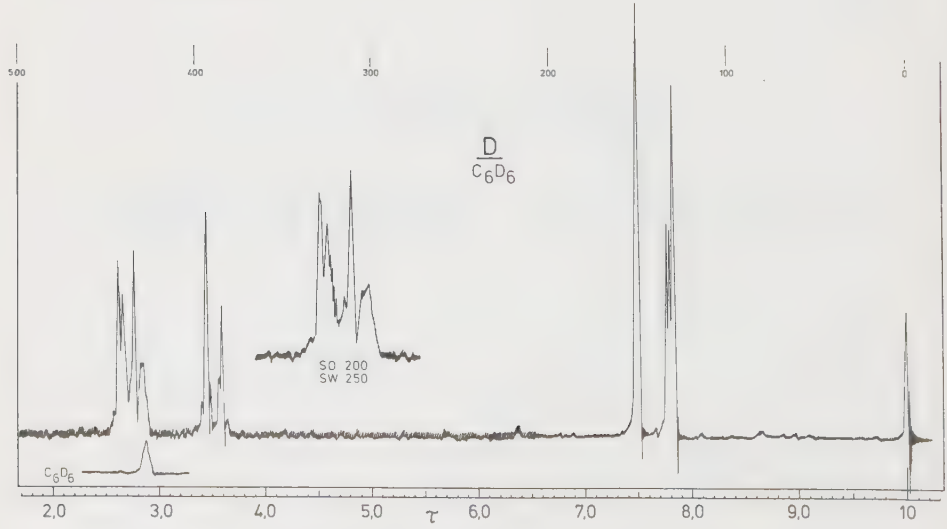


Abb. 22: NMR-Spektrum der Substanz D in C_6D_6

Im Massenspektrum ist der Molekülpeak als Basispeak zu finden sowie ein relativ hoher Peak der Masse m/e 202. Daneben treten Fragmente mit den Massenzahlen m/e 188, 160, 148 und 134 auf.

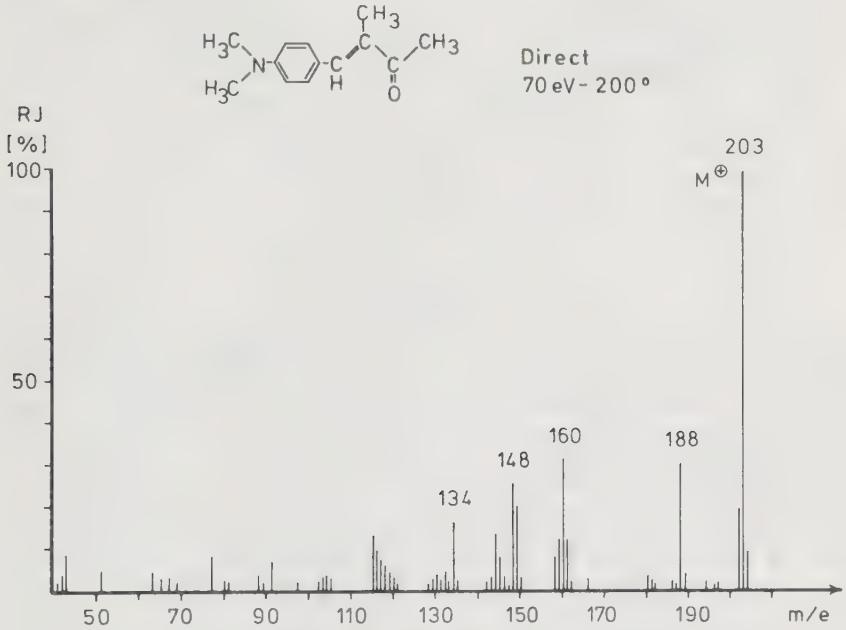
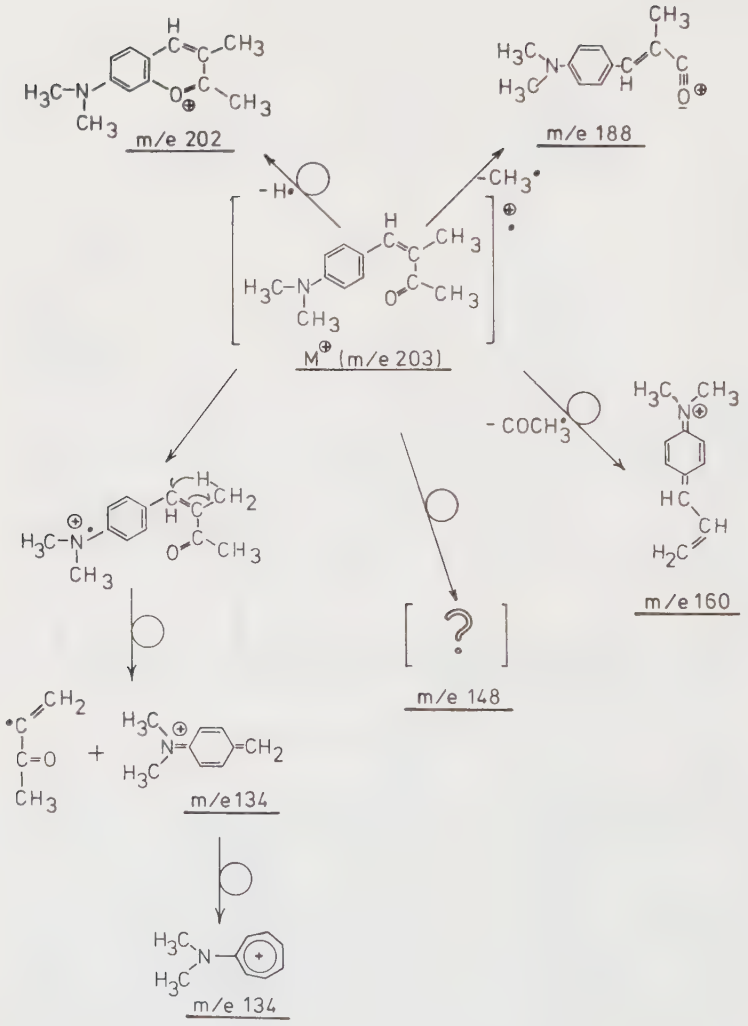
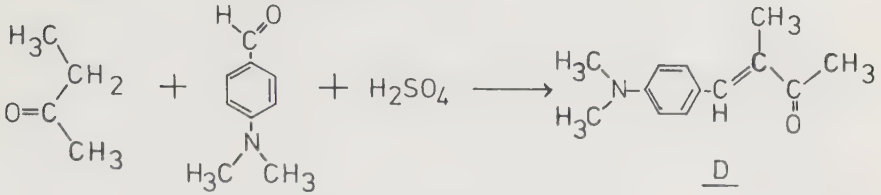


Abb. 23: Massenspektrum der Substanz D

Durch Ringschluß unter Wasserstoffabspaltung wird ein Fragment der Masse m/e 202 gebildet, durch Abspaltung einer Methylgruppe das Bruchstück m/e 188. Unter Verlust der Gruppe $CO-CH_3$ kommt man vom Ausgangsmolekül zur Masse m/e 160. Das Fragment mit der Masse m/e 134 kann als N-dimethylsubstituiertes Tropyliumkation nach Umlagerung formuliert werden. Das Fragment der Masse m/e 148 kann nicht durch einfache Umlagerung oder Abspaltung erklärt werden. Die zur Bildung dieses Bruchstückes führenden Vorgänge müssen noch näher untersucht werden.


m/e 202
m/e 188
- H•
- CH3•
M⊕ (m/e 203)
- COCH3•
m/e 160
m/e 148
m/e134
m/e 134

Für die Substanz D erscheint aufgrund der vorliegenden Daten die nachstehende Struktur wahrscheinlich:



D

c) Reaktion mit Diisopropyläther

Einer Lösung von I in konz. Schwefelsäure wurde neben wenig Wasser Diisopropyläther zugefügt und das Gemisch 14 Tage bei - 15° aufbewahrt. Nach dem Alkalisieren wurde das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die dc Untersuchung des Rohproduktes zeigte, daß in der Hauptsache nur zwei Substanzen gebildet worden waren. Nach der Trennung der Substanzen an einer Säule mit basischem Aluminiumoxid lag eine gelbe Substanz mit einem Rf-Wert von 0,47 in einer Ausbeute von 10% der Gesamtmenge vor, eine rote Substanz mit dem Rf-Wert 0,43 in einer Ausbeute von 90% der Gesamtmenge. Abb. 24 zeigt ein DC des Rohproduktes aus der Reaktion zwischen I und Diisopropyläther mit I als Vergleichssubstanz, sowie den an Aluminiumoxid aufgetrennten Substanzen E (gelb, Rf-Wert 0,47) und F (rot, Rf-Wert 0,43).

Das Molekulargewicht wurde für die Substanz E zu 190 bestimmt und daraus, sowie aus den Elementaranalysendaten, die Summenformel $C_{12}H_{15}NO$ berechnet.

Für die Substanz F lauten diese Daten: Molekulargewicht 320, Summenformel $C_{21}H_{24}N_2O$.

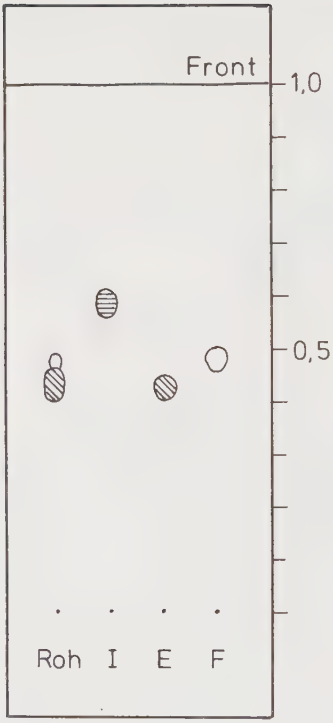


Abb. 24: DC des Rohproduktes aus der Reaktion zwischen Diisopropyläther und I; I als Vergleichssubstanz, sowie die an Aluminiumoxid aufgetrennten Substanzen E und F. Fließmittel: Benzol - Methanol 97, 5 : 2, 5

Das IR- und NMR-Spektrum der Substanz E ist identisch mit denen der Substanz B, die Spektren der Substanz F gleichen denen der Substanzen C und A.

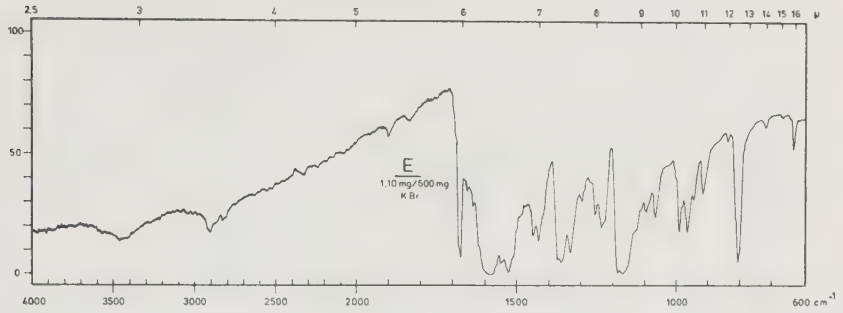


Abb. 25: IR-Spektrum der Substanz E in KBr

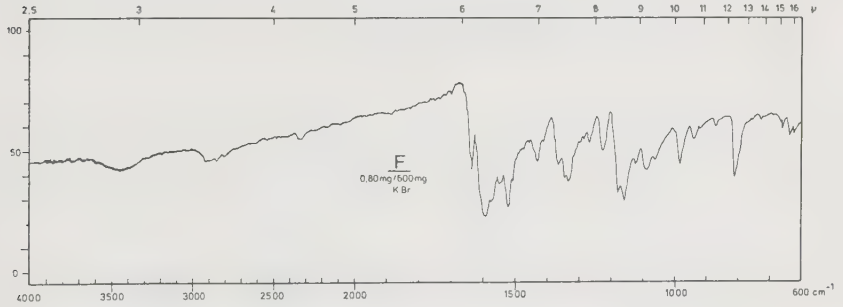


Abb. 26: IR-Spektrum der Substanz F in KBr

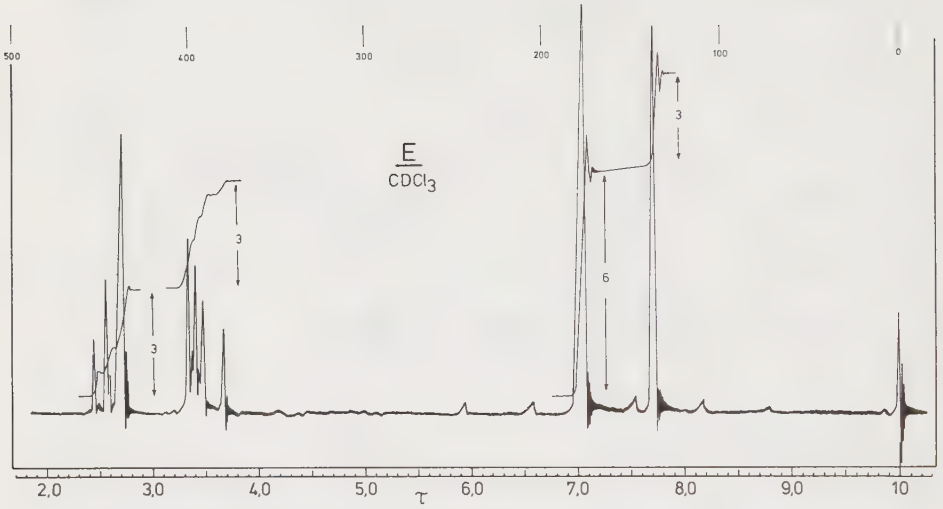


Abb. 27: NMR-Spektrum der Substanz E

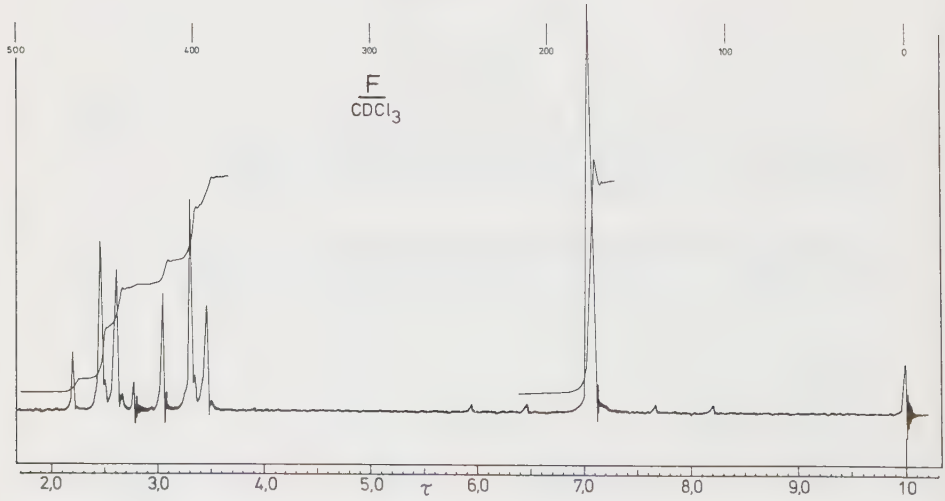
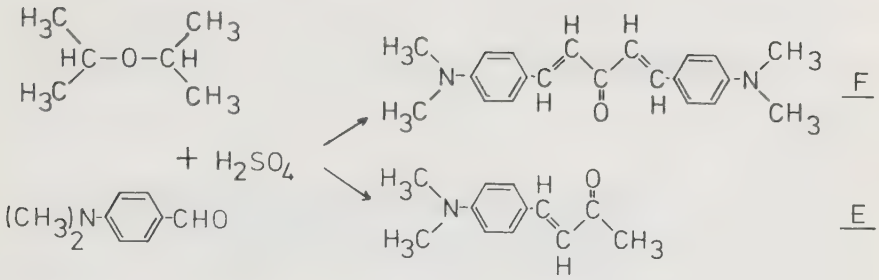


Abb. 28: NMR-Spektrum der Substanz F

Anhand der angeführten Daten kann für die Substanzen E und F folgende Reaktion gelten:



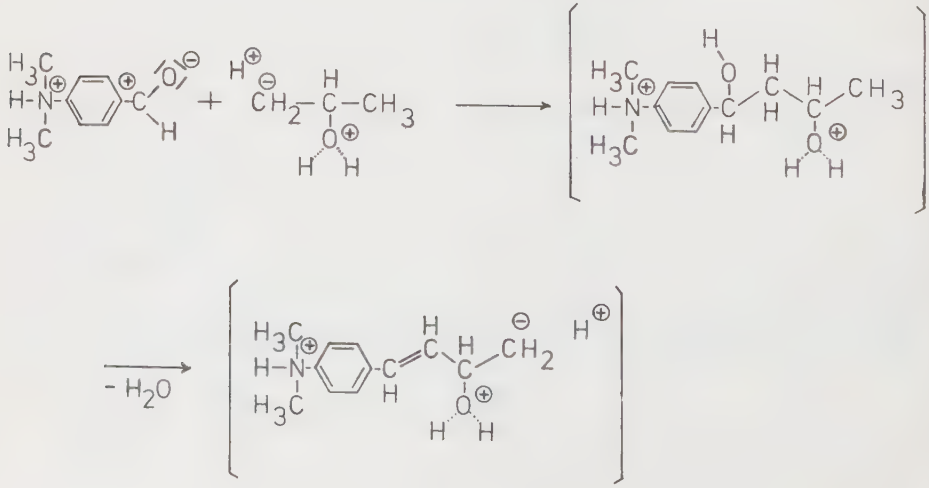
DISKUSSION DES REAKTIONSMECHANISMUS

Für den Reaktionsablauf des Isopropanolnachweises und der Parallelversuche läßt sich eine Art Aldoladdition mit anschließender Kondensation annehmen.

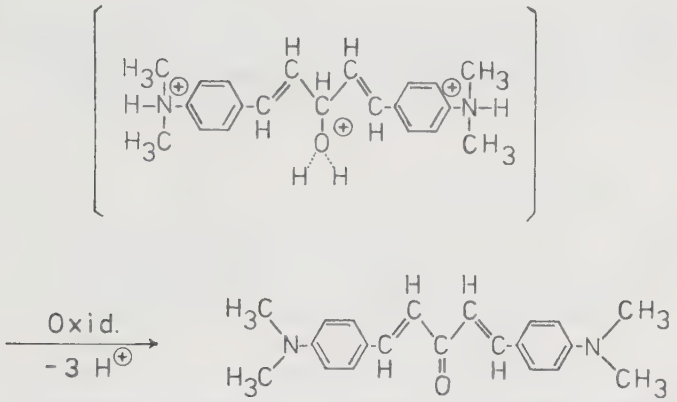
Aldoladditionen erfordern das Vorhandensein einer Aldehydkomponente und einer CH - aciden Komponente und werden im allgemeinen durch Basen katalysiert. Es ist jedoch bekannt, daß die Reaktion auch in stark saurem Milieu und mit Lewis-Säuren möglich ist.

Als Primärschritt in der konz. Schwefelsäure ist eine Protonisierung am Hydroxylsauerstoff des Alkohols wahrscheinlich. Dadurch wird die Bindung zwischen den zur sekundären Alkoholgruppe α-ständigen C-Atomen und deren Protonen gelockert, und das so aktivierte Molekül kann als Methylenkomponente fungieren.

Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt die Addition von Aldehyd- und Methylenkomponente mit sofort anschließender Dehydratisierung unter Ausbildung einer Doppelbindung.



Da in der protonisierten Form des Isopropanols keine Methylgruppe bevorzugt ist und mit einem großen Überschuß von Aldehyd gearbeitet wird, resultiert als Endprodukt eine Verbindung, in der die Reaktion an beiden α-ständigen C-Atomen erfolgt ist. In einem letzten Schritt wird der aktivierte Alkohol durch die Schwefelsäure zum Keton oxydiert.



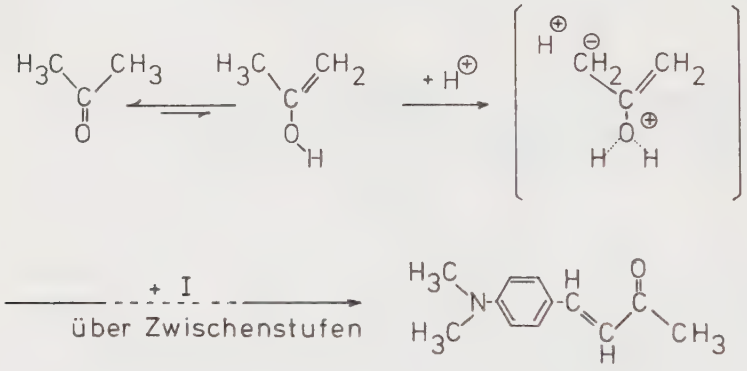
Bei dem Reaktionsablauf sind folgende Nebenreaktionen möglich:

1) Bildung von Diisopropyläther aus zwei Molekülen Isopropanol,
2) Oxydation des Isopropanols zu Aceton und Bildung von Reaktionsprodukten aus mehreren Molekülen Aceton, aus Aceton und I oder auch Isopropanol und Aceton,
3) Reaktionen des Aldehyds mit der Schwefelsäure (Veresterung, Abbau usw.).

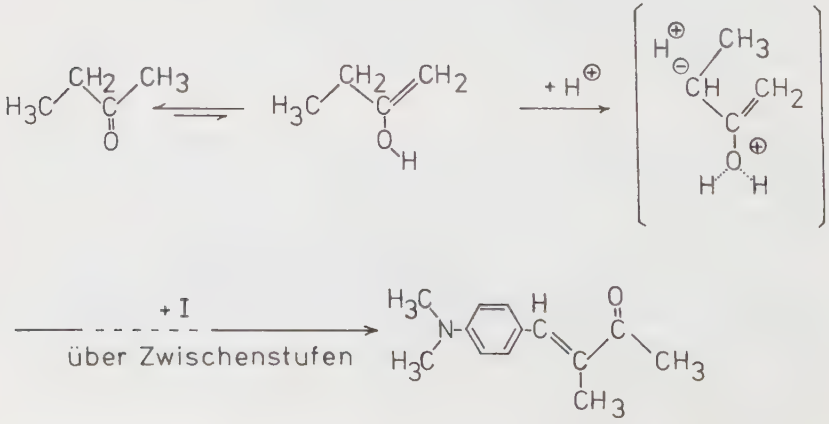
Die Kombination dieser unübersichtlichen Nebenreaktionen erklärt die mit den Reaktionsbedingungen stark wechselnde Zusammensetzung der Rohprodukte.

Auch bei der Reaktion von I mit Aceton ist davon auszugehen, daß zuerst das Acetonmolekül aktiviert wird. Die konz. Schwefelsäure reagiert dabei mit der Enolform des Acetons. Hierdurch kann das Molekül nur noch nach

einer Seite als Methylenkomponente fungieren und es bildet sich das Monokondensationsprodukt. Das Konjugationssystem des Moleküls erreicht hier nur etwa die Hälfte der Länge der Konjugation in der Substanz A, und das Reaktionsprodukt erscheint gelb. Als Folge einer Nebenreaktion entstehen auch geringe Mengen der Substanz B.

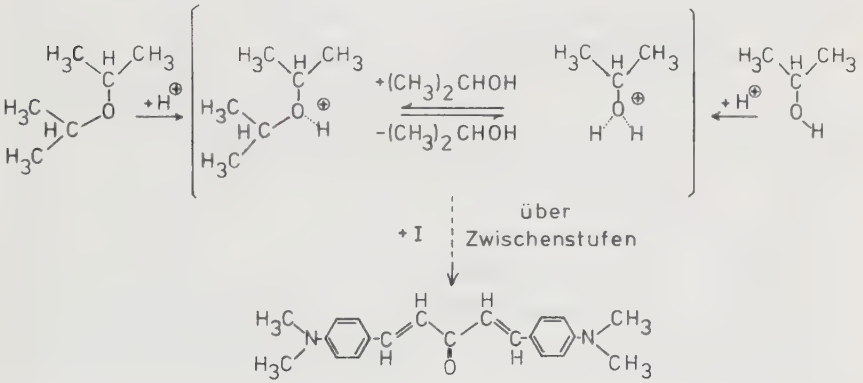


Analog Aceton reagiert auch Butanon-(2) in seiner enolisierten Form mit der konz. Schwefelsäure unter Anlagerung eines Protons. Hier ist durch die ungleiche Substitution des Carbonylkohlenstoffes die Möglichkeit einer Enolisierung hauptsächlich auf die Methylgruppe festgelegt. Die Reaktion mit dem Aldehyd kann also nur an dem der Carbonylgruppe benachbarten C-Atom des Äthylrestes erfolgen. Als Endprodukt resultiert die gelb aussehende Verbindung eines an der olefinischen Bindung alkylierten Benzalacetonderivates.

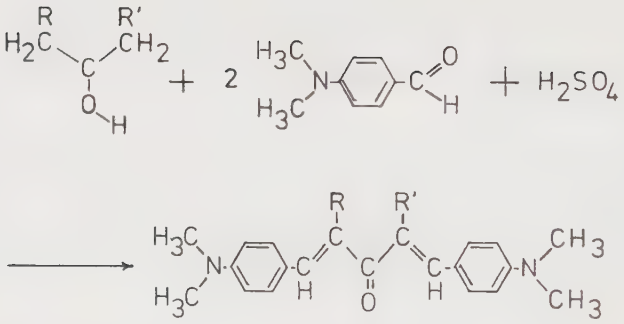


Wie weiter oben ausgeführt wurde, kann Diisopropyläther als Nebenprodukt beim Isopropanolnachweis entstehen. In konz. Säuren ist die Ätherbildung reversibel, und es entstehen aus einem Molekül des Äthers zwei Moleküle der aktivierten Form des Isopropanols. Dieses kann in der oben beschriebenen Weise reagieren.

Es wurde tatsächlich gefunden, daß die Ausbeute an F bei einem Ansatz mit Diisopropyläther größer war als die Ausbeute an A bei einem Ansatz mit Isopropanol und, daß das dunkelrote, kristalline Schwefelsäureaddukt bei der Reaktion mit Diisopropyläther in größeren Anteilen gebildet wurde.



Entsprechend dem oben formulierten Reaktionsablauf können nur Verbindungen mit aktivierbaren Wasserstoffatomen zu beiden Seiten einer sekundären Alkoholgruppe eine intensive und schnell eintretende Färbung geben. Bei Ketonen tritt nur eine Reaktion mit einem Molekül Aldehyd ein. Das resultierende chromophore System ist in den untersuchten Fällen nicht lang genug für eine Absorption im Bereich um 450 nm. Bei höheren sekundären Alkoholen kann die Reaktion zwar auch an beiden der Alkoholgruppe benachbarten C-Atomen einsetzen, jedoch bewirken dann eventuell entstehende Alkylsubstituenten an den Benzolderivaten eine zusätzliche bathochrome Verschiebung. Es treten blauviolette Farbtöne auf, die sich deutlich von der Färbung der Reaktionsprodukte mit Isopropanol unterscheiden.



$\frac{R}{R'}$ = H oder Alkyl

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Nachweisreaktion auf Isopropanol mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd untersucht.

Der Nachweis wird in der Weise durchgeführt, daß man eine wäßrige Isopropanollösung mit einer Lösung des Aldehyds in konz. Schwefelsäure unterschichtet. Der Nachweis gilt als positiv, wenn an der Grenzfläche der beiden Flüssigkeiten innerhalb 15 Sekunden eine blutrote Färbung auftritt.

Es wurden die Bedingungen untersucht, unter denen die Färbung auftritt. Hierzu ist konz. Schwefelsäure erforderlich, andere Mineralsäuren und Gemische mit wasseraufnehmenden Komponenten (wie z.B. Phosphorsäure-Phosphorpentoxid) geben mit Isopropanol und dem Aldehyd keine Färbung.

Der Reaktionsansatz von Isopropanol, Aldehyd und konz. Schwefelsäure wurde alkalisiert und die dabei ausfallenden Stoffe durch Ausschütteln mit Dichlormethan gewonnen. Nach säulenchromatographischer Trennung des beim Ausschütteln erhaltenen Substanzgemisches an basischem Aluminiumoxid wurde die im DC einheitliche Hauptsubstanz durch Bestimmung des Molekulargewichtes und durch Elementaranalyse auf ihre Zusammensetzung untersucht und mit Hilfe der IR-, NMR-, UV- und Massenspektroskopie in der Struktur aufgeklärt. Sie erwies sich als Bis(4-dimethylaminobenzal)-aceton.

Zur Klärung des Reaktionsmechanismus wurden auch die Reaktionsprodukte des Aldehyds mit Aceton, Butanon-(2) und Diisopropyläther in konz. Schwefelsäure untersucht.

Zu diesem Zweck wurden die rohen Reaktionsprodukte nach dem Alkalisieren der Ansätze durch Ausschütteln mit Dichlormethan gewonnen und säulenchromatographisch an basischem Aluminiumoxid getrennt. Von den jeweiligen Hauptsubstanzen wurde mit Hilfe der Molekulargewichte, der Elementaranalysen sowie der IR-, NMR-, UV- und Massenspektren die Struktur ermittelt.

Die Ketone Aceton und Butanon-(2) reagieren mit dem Aldehyd im Verhältnis 1 : 1 unter Bildung von Monobenzalacetonderivaten.

Durch Ätherspaltung in der konz. Schwefelsäure bildet sich aus Diisopropyläther Isopropanol, das mit dem Aldehyd im Verhältnis 1 : 2 zu Bis(4-dimethylaminobenzal)-aceton reagiert.

Der Reaktionsmechanismus bei Umsetzungen von Isopropanol oder ähnlichen Substanzen mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure kann aufgrund der untersuchten Reaktionsprodukte als eine Art Aldoladdition im sauren Milieu mit anschließender Kondensation angesehen werden.

Die Spezifität des Isopropanolnachweises beruht auf der Ausbildung eines leicht zu erkennenden, blutroten Farbtons. Im Gegensatz dazu geben höhere aliphatische Alkohole - wie z.B. Butanol-(2), 2-Methyl-butanol-(2), Pentanol-(3) - Färbungen, deren Absorptionsmaxima bei größeren Wellenlängen als 450 nm liegen. Die Farben erscheinen als violett und werden bedingt durch die Bildung von Benzalacetonderivaten, die in α-Stellung zur Ketofunktion Alkylgruppen tragen.

Aliphatische Ketone ergeben mit dem Aldehyd in konz. Schwefelsäure nur gelb gefärbte Produkte und stören somit den Isopropanolnachweis nicht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dünnschichtchromatographie

Es wurde mit der Desaga-Grundausrüstung auf den Plattengrößen 20 x 20 cm und 5 x 20 cm gearbeitet. Sorptionsmittel: Kieselgel HF_{254} "Merck", aktiviert 30 Min. bei 110°.
Die Zusammensetzung der Fließmittel ist in Volumteilen bei den Abbildungen angegeben.

Die Detektion erfolgte durch Betrachten im UV-Licht bei 254 und 365 nm Strahlungsmaximum.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem "Kofler-Heiztischmikroskop" der Firma Reichert bestimmt und unkorrigiert angegeben.

Schmelzpunkte unter $+15^{\circ}$ wurden in der Weise bestimmt, daß Methanol mit Trockeneis in einem Becherglas auf -10° abgekühlt wurde. Ein gekühltes Probierrohr von 3 mm ∅ wurde mit der zu untersuchenden Substanz beschickt und mit einem Anschützthermometer des Meßbereiches bis $+20^{\circ}$ so verbunden, daß das Quecksilbergefäß des Thermometers mit der zu untersuchenden Substanz auf gleicher Höhe war. Probierrohr und Thermometer wurden in das gekühlte Methanol eingetaucht. Mit einem Magnetrührer wurde das Methanol ohne zusätzliches Erwärmen bewegt, bis die zu untersuchende Substanz ihren Schmelzpunkt erreicht hatte. Der gefundene Schmelzpunkt wurde ohne Korrektur angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt. Hier wurde mit der Mikroschnellver-

brennungsapparatur "Mikro R" der Fa. Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman gearbeitet.

Molekulargewichte

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden dampfdruckosmometrisch mit dem Dampfdruckosmometer nach Knauer in $CHCl_3$ durchgeführt.

Massenspektren[+)]

Die Massenspektren wurden in einem Massenspektrometer der Fa. AEI vom Typ MS 9 aufgenommen. Die Bedingungen wurden in den Spektren angegeben.

IR-Spektroskopie

Die Messungen erfolgten in einem Beckman IR 8 Spektralphotometer an KBr-Preßlingen. Die Konzentrationen sind in den Spektren angegeben.

Absorptionsspektroskopie

Absorptionsspektren wurden in Quarzküvetten von 1 cm Schichtdicke in einem Zeiss Spektralphotometer PMQ II und in einem Beckman DB Spektralphotometer gemessen. Die Lösungsmittel sind bei den Spektren angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Die Protonenresonanzspektren wurden in einem Varian A 60 - A Gerät bei 60 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel diente i.A. $CDCl_3$. Andere Lösungsmittel sind bei den Spektren angegeben. Die Konzentration betrug 100 mg/0,5 ml, Sweep width 500 cps, sweep time 250 Sek., evtl. vorgenommener sweep offset wurde in dem betr. Spektrum vermerkt.

Potentiometrie

Die potentiometrischen Bestimmungen wurden mit dem Potentiographen E 336 der Fa. Metrohm/Herisau durchgeführt.

[+)] Die Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen aufgenommen. Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Müller sowie Herrn Dr. J. Heiß für ihr Entgegenkommen.

Gewinnung des Rohproduktes 1 aus dem Ansatz Isopropanol-4-Dimethylaminobenzaldehyd-Schwefelsäure

20,0 g I (≙ 0,13 Mol) wurden unter Eiskühlung in 25 ml konz. Schwefelsäure (≙ 0,5 Mol) gelöst und die Lösung unter weiterem Kühlen langsam mit 75 ml Isopropanol (≙ ca. 1 Mol) und 25 ml Wasser gemischt. Danach wurde mit 35 ml konz. Schwefelsäure unterschichtet und der Ansatz in den Kälteraum bei - 15° gestellt.

Nachdem die untere Schwefelsäureschicht ganz eine rotviolette Farbe angenommen hatte (ca. 14 Tage), wurde sie vorsichtig abgehebert, die verbleibende, nur leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit wieder mit der gleichen Menge Schwefelsäure unterschichtet und der Ansatz wieder in den Kühlraum gestellt.

Die wie oben beschrieben gewonnene, rot gefärbte Schwefelsäure wurde in Anteilen von je 10 ml weiter aufgearbeitet. In einem 500 ml fassenden Becherglas wurden 150 ml Wasser sowie 25 ml einer 40proz. Natronlauge mit einem Magnetrührer gerührt und tropfenweise unter weiterem Zufügen von Eis 10 ml der roten Schwefelsäure zugegeben. Das in der wäßrigen Phase als gelbbraune Trübung anfallende Produkt ging schnell mit grüner Farbe in die organische Phase über. Das Dichlormethan wurde abgetrennt, die wäßrige Phase noch einmal mit 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt und dieses der zuerst gewonnenen grünen Lösung zugefügt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel ohne Anwendung von Wärme abgezogen.

Ausbeute an Rohprodukt 1 : 3,0 g

Säulenchromatographische Trennung des Rohproduktes 1

800 g basisches Aluminiumoxid "Riedel de Haen", Aktivitätsstufe II nach BROCKMANN, wurden in einem 1000 ml fassenden Rundkolben mit 600 ml abs. Äther angeschüttelt. Unter Evakuieren wurde weiterbewegt, bis die spontan einsetzende Blasenbildung aufgehört hatte. Nach zweistündigem Stehen unter Vakuum wurde der Ansatz in eine trockene Säule von 40 mm Ø und 35 cm Länge überführt. 1,5 g des Rohproduktes 1 wurden in 100 ml

trockenem Äther suspendiert und auf die Säule gebracht.

Fließmittel: über Al_2O_3 getrockneter Äther

Ausbeute: Gesamtmenge nach der chromatographischen Trennung ca. 1,0 g = 67%, davon Ausbeute an Substanz A: 200 mg = 20%.

Beschreibung der Substanz A

Nach der Kristallisation aus Äthanol 96% fiel die Substanz A in roten Kristallen mit dem Schmelzpunkt 195° an.

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{24}N_2O$ (320,4)	Ber.:	C 78,2	H 7,55	N 8,76	O 5,0
	Gef.:	C 78,3	H 7,59	N 8,77	O 5,34

Bei der oben angeführten Analyse wurde der Sauerstoff als Rest zu 100% ermittelt. Eine direkte Sauerstoffbestimmung ergab einen Wert von 5,28%.

Gewinnung des Rohproduktes 2 aus dem Ansatz Isopropanol - 4-Dimethylaminobenzaldehyd - Schwefelsäure

Bei einem Ansatz von Isopropanol mit I (wie oben beschrieben) wurden am Boden des Reaktionsgefäßes große, rote Kristalle in einer Menge von 5,2 g gefunden. Sie wurden mit eisgekühlter Schwefelsäure gewaschen und auf einer Glasfritte scharf abgesaugt. Um den Gehalt an Schwefelsäure in den zwischen +9° und +10° schmelzenden Kristallen zu ermitteln, wurde eine potentiometrische Titration durchgeführt. Eine gewogene Menge der Kristalle wurde mit 10 ml Wasser versetzt und die violette Lösung mit 1 n NaOH (F = 0,998) titriert.

Einwaage an Kristallen	Verbrauch in ml NaOH	Gehalt an Schwefelsäure
0,5167 g	4,62	81,7%
0,2417 g	4,02	81,5%

Der in gleicher Weise ermittelte Gehalt der verwendeten Schwefelsäure betrug 97,4%.

Die roten Kristalle wurden in gleicher Weise wie das Rohprodukt 1 aufgearbeitet.

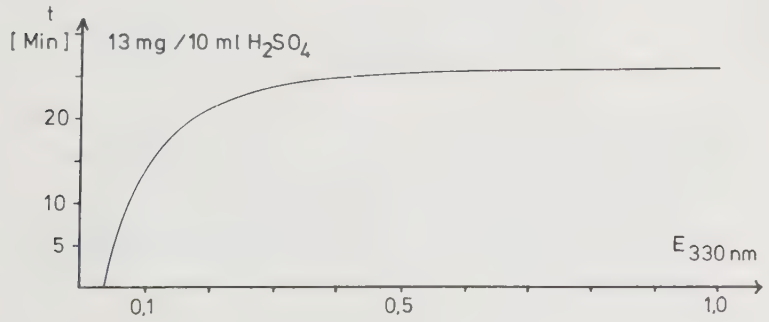
Ausbeute aus 4,5 g der Kristalle: 600 mg Rohprodukt 2 = 71% der nach der Titration zu erwartenden Ausbeute.

500 mg Rohprodukt 2 wurden an 300 g basischem Aluminiumoxid in einer Säule von 30 mm ∅ mit trockenem Äther als Fließmittel, wie beim Rohprodukt 1 beschrieben, aufgetrennt.

Gesamtausbeute: 400 mg, davon Ausbeute an roter Substanz:
170 mg = 42%.

Reaktion zwischen Isopropanol und konz. Schwefelsäure

In einem Reaktionsansatz von Isopropanol, I und konz. Schwefelsäure kann ein UV-Spektrum unterhalb 340 nm nicht gemessen werden, da bei 300 nm ein Maximum hoher Intensität besteht. Um Aussagen über den Ursprung dieses Maximums machen zu können, wurde das Verhalten von Isopropanol in konz. Schwefelsäure untersucht. Eine Messung der Extinktion bei 300 nm in Abhängigkeit von der Zeit läßt eine anfangs langsame, dann immer schnellere Bildung eines Reaktionsproduktes erkennen, die - in Abhängigkeit von der Isopropanolkonzentration - zu einem lagestabilen Extinktionsmaximum führt.



Anhand des Kurvenverlaufes kann als Ursache der Absorption eine Esterbildung ausgeschlossen werden.

Eine NMR-spektroskopische Untersuchung der Mischung von Isopropanol und Schwefelsäure (mit $CHCl_3$ als externem Standard) zeigt Abb. 29. Unter 1 wurde die verwendete Schwefelsäure auf Resonanz untersucht, die Messungen 2, 3 und 4 wurden auf Isopropanolzusatz nach 5 Min. (Kurve 2), 15 Min. (Kurve 3) und 30 Min. (Kurve 4) durchgeführt. In 2 erscheint zwischen $\tau = 4,6$ und $\tau = 5,2$ das Multiplett des Protons am mittleren C-Atom des Isopropanols, das mit den beiden Methylgruppen koppelt. Das Signal für das Hydroxylproton liegt bei tiefem Feld unter $\tau = 2,0$. Bei $\tau = 8,31$ und $\tau = 8,41$ sowie bei $\tau = 8,42$ und $8,51$ erscheinen die Signale der Methylgruppen als zwei Dubletts mit der Kopplungskonstanten 5 Hz. In den Messungen 3 und 4 ist eine deutliche Abnahme der Resonanzintensitäten der Methylgruppen und des Protons am C-2 des Alkohols zu erkennen. Dieser Abnahme der Intensität der Signale geht das Erscheinen einer verwaschenen Resonanz bei $\tau = 8,72$ und eines Tripletts bei $\tau = 9,05$, $\tau = 9,1$ und $\tau = 9,13$ parallel. Durch die Lage der Signale lassen sich vinyloge Protonen - in Analogie zur Bildung von Mesityloxyd und Phoron aus Aceton in konz. Schwefelsäure - als Ursache ausschließen. Eine weitergehende Untersuchung wurde noch nicht vorgenommen.

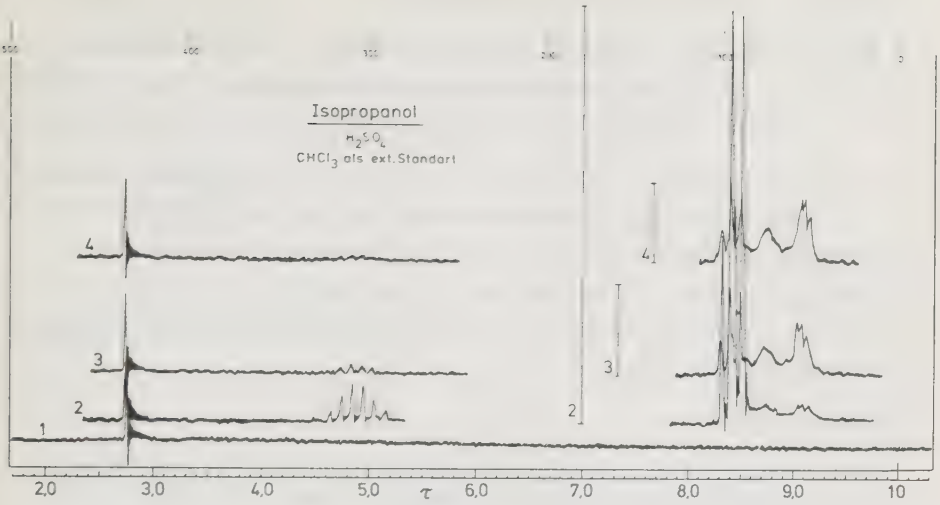


Abb. 29: NMR-spektroskopische Untersuchung des Isopropanols in Schwefelsäure, $CHCl_3$ als ext. Standard

Synthese des Bis(4-dimethylaminobenzal)-acetons

5,0 g I (0,03 Mol) wurden in 10 ml Äthanol suspendiert und mit 1,4 g Aceton (0,025 Mol) sowie 0,4 g Natriumhydroxid versetzt. Unter leichtem Erwärmen wurde die Mischung 2 Std. gerührt. Es schied sich ein roter Kristallbrei ab, der aus Äthanol 96% umkristallisiert wurde.

Ausbeute: quantitativ Schmelzpunkt: 195°

Mol.-Gew.: Gef.: 320 Ber.: 320,4

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{24}N_2O$	Ber.:	C 78,2	H 7,55	N 8,76	O 5,0
	Gef.:	C 78,2	H 7,59	N 8,86	O 5,53

Der Gehalt an O wurde als Differenz zu 100% berechnet.

Gewinnung des Rohproduktes aus I und Aceton

3,0 g I (0,02 Mol) wurden unter Eiskühlung in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und vorsichtig unter weiterem Kühlen 10 ml Aceton (= 7,6 g ≙ 0,13 Mol) sowie 5 ml Wasser zugefügt. Das Gemisch wurde 14 Tage bei - 15° aufbewahrt.

200 ml Wasser wurden mit Eisstückchen und 80 ml Dichlormethan gerührt und 20 ml einer 40proz. Natronlauge zugegeben. Dem Gemisch wurden 5 ml der gefärbten Schwefelsäure aus dem Ansatz von Aceton mit I zugetropft. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht noch einmal mit 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Dichlormethan abgezogen.

Ausbeute: 4,6 g

Gewinnung der Substanzen B und C aus dem Rohprodukt

1,0 g des Rohproduktes aus der Reaktion von I mit Aceton wurde an 300 g basischem Aluminiumoxid in einer Säule von 30 mm ∅ mit trockenem Äther als Fließmittel getrennt.

Gesamtausbeute: 800 mg = 80%,
davon Ausbeute an gelber Substanz B : 640 mg = 80%,
an roter Substanz C : 160 mg = 20%.

Substanz B

Gelbe Kristalle, die nach dem Kristallisieren aus 96 proz. Äthanol bei 134° schmelzen.

Molekulargewicht: Ber.: 189,3 Gef.: 190

Elementaranalyse:

$C_{12}H_{15}NO$	Ber.:	C 76,16	H 7,96	N 7,40	O 8,45
	Gef.:	C 76,2	H 8,0	N 7,3	O 8,5 (Rest zu 100%)

Substanz C

Rote Kristalle, die nach dem Kristallisieren aus 96proz. Äthanol bei 195° schmelzen. Mischschmelzpunkt mit Substanz A: 195°.

Molekulargewicht: Ber.: 320,4 Gef.: 320

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{24}N_2O$	Ber.:	C 78,75	H 7,54	N 8,76	O 5,0
	Gef.:	C 78,7	H 7,5	N 8,6	O 5,1 (Rest zu 100%)

Synthese des 4-Dimethylaminobenzalacetons

5,0 g I (0,03 Mol) wurden in 10 ml Äthanol 96% suspendiert und mit 8 ml Aceton (= 6,0 g ≙ 0,1 Mol) sowie 0,3 g Natriumhydroxid 2 Std. gerührt. Es schieden sich gelbrote Kristalle ab, die nach dem Kristallisieren aus 96proz. Äthanol bei 134° schmolzen. Mischschmelzpunkt mit Substanz B: 134°.

Ausbeute: 6,3 g = 90% d. Th.

Molekulargewicht: Ber.: 189,3 Gef.: 190

Elementaranalyse:

$C_{12}H_{15}NO$	Ber.:	C 76,16	H 7,96	N 7,40	O 8,45
	Gef.:	C 76,2	H 8,0	N 7,45	O 8,35 (Rest zu 100%)

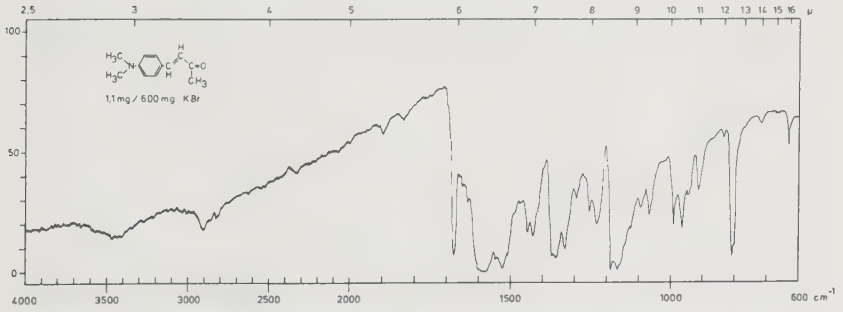


Abb. 30: IR-Spektrum des 4-Dimethylaminobenzalacetons in KBr

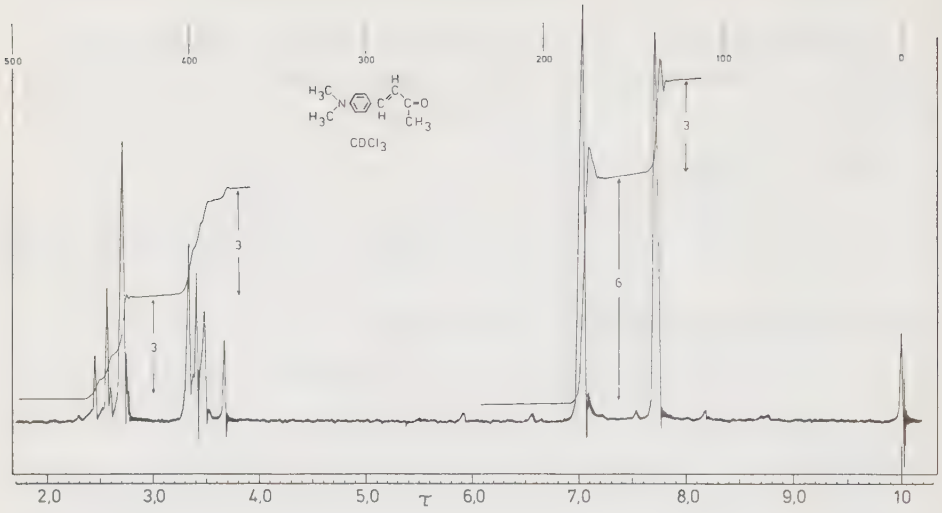


Abb. 31: NMR-Spektrum des 4-Dimethylaminobenzalacetons

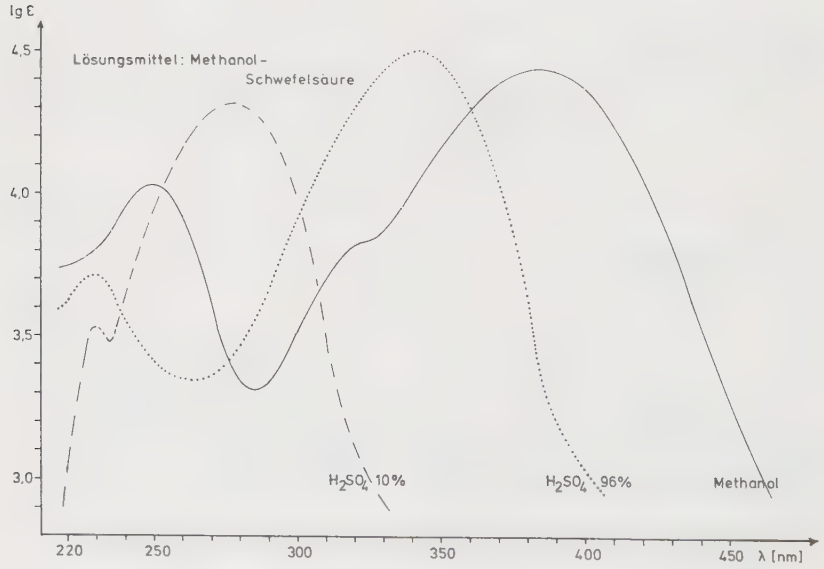


Abb. 32: Elektronenspektrum des 4-Dimethylaminobenzalacetons

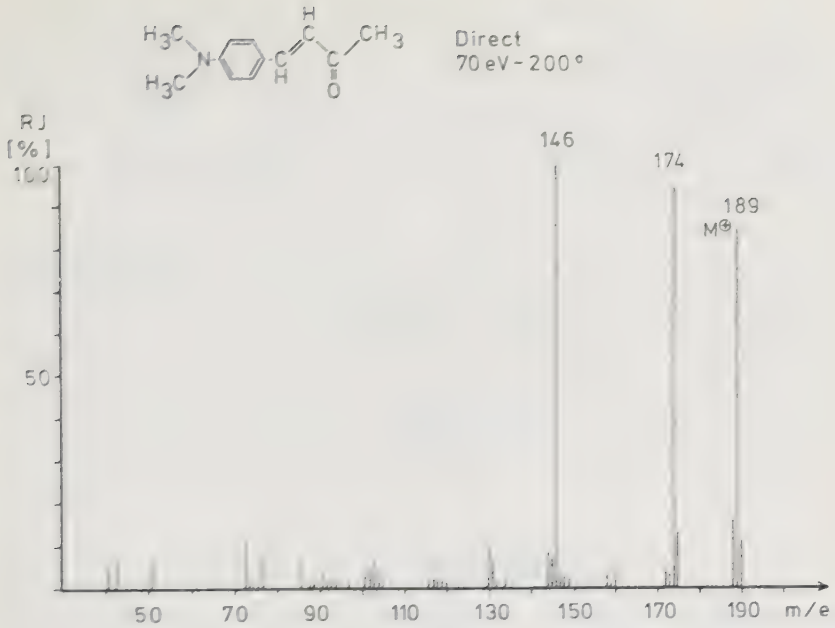
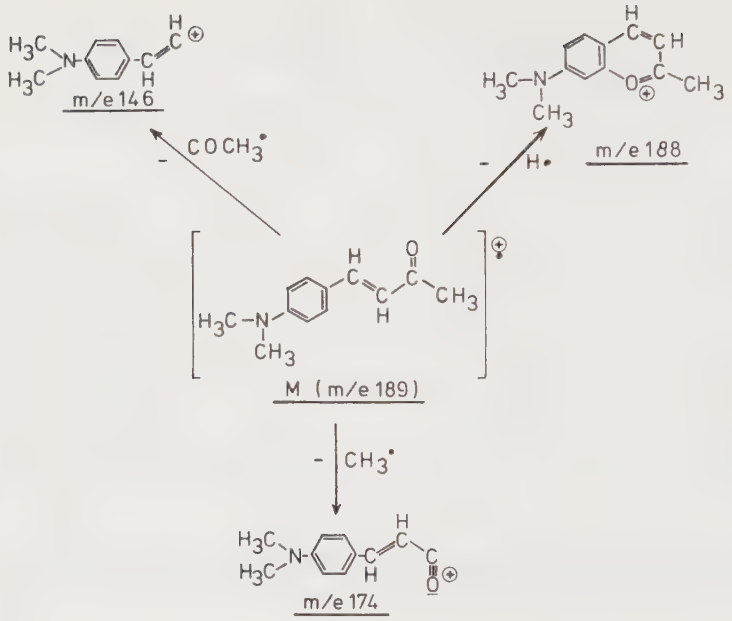


Abb. 33: Massenspektrum des 4-Dimethylaminobenzalacetons

Das Massenspektrum des 4-Dimethylaminobenzalacetons weist starke Peaks bei m/e 189, 174 und 146 auf. Davon ist der Peak der Masse m/e 189 der Molekülpeak. Durch Abspaltung einer Methylgruppe gelangt man zur Masse m/e 174, durch Abspaltung der Gruppe $CO\text{-}CH_3$ zur Masse m/e 146.



Reaktion von I mit Butanon-(2)

3,0 g I (0,02 Mol) wurden unter Eiskühlung in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und dem Ansatz unter weiterem Kühlen vorsichtig 5 ml Wasser und 10 ml Butanon-(2) (7,75 g ≙ 0,1 Mol) zugefügt. Nach 14tägigem Stehen bei - 15° wurde der Ansatz, wie unter "Reaktion von I mit Aceton" beschrieben, aufgearbeitet.

Ausbeute: 3,0 g.

Gewinnung der Substanz D aus der Rohsubstanz

1,0 g des Rohproduktes aus dem Ansatz von I mit Butanon-(2) wurden an 300 g basischem Aluminiumoxid säulenchromatographisch mit trockenem Äther als Fließmittel getrennt. Säulendurchmesser 30 mm.

Ausbeute an gelber Substanz D: 800 mg = 80%.

Schmelzpunkt nach dem Kristallisieren aus Äthanol 96%: 122°.

Molekulargewicht: Ber.: 203 Gef.: 205

Elementaranalyse:

$C_{13}H_{17}NO$	Ber.:	C 76,80	H 8,63	N 6,89	O 7,80
	Gef.:	C 76,9	H 8,5	N 6,9	O 7,7 (als Rest zu 100%)

Gewinnung des Rohproduktes aus dem Ansatz von I mit Diisopropyläther

3,0 g I (0,02 Mol) wurden unter Eiskühlung in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst und unter weiterer Kühlung 5 ml Wasser und 10 ml Diisopropyläther (7,75 g ≙ 0,75 Mol) zugefügt. Nach 14tägigem Stehen bei - 15° wurde die Mischung, wie unter "Reaktion von I mit Aceton" beschrieben, aufgearbeitet.

Ausbeute: 4,2 g.

Gewinnung der Substanzen E und F aus der Rohsubstanz

1,0 g des Rohproduktes aus der Reaktion von I mit Diisopropyläther wurde an 300 g basischem Aluminiumoxid mit trockenem Äther als Fließmittel säulenchromatographisch getrennt (Säulendurchmesser 30 mm).

Gesamtausbeute: 845 mg = 85%,

davon Ausbeute an gelber Substanz E: 85 mg = 10%,
an roter Substanz F: 760 mg = 90%.

Substanz E

Gelbe Kristalle mit dem Schmelzpunkt 134° (Äthanol 96%).

Mischschmelzpunkt mit der Substanz B: 134°.

Molekulargewicht: Ber.: 189,3 Gef.: 190

Elementaranalyse:

$C_{12}H_{15}NO$	Ber.:	C 76,16	H 7,99	N 7,40	O 8,45
	Gef.:	C 76,1	H 7,9	N 7,5	O 8,5 (als Rest zu 100%)

Substanz F

Rote Kristalle vom Schmelzpunkt 195° (Äthanol 96%).

Mischschmelzpunkt mit der Substanz A: 195°.

Molekulargewicht: Ber.: 320,4 Gef.: 320

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{24}N_2O$	Ber.:	C 78,78	H 7,54	N 8,76	O 5,0
	Gef.:	C 78,8	H 7,5	N 8,8	O 5,0 (als Rest zu 100%)

Lebenslauf

Am 1. August 1939 wurde ich, Hubert Bauer, als Sohn des Stadtoberinspektors Ludwig Bauer und seiner Ehefrau Lina, geb. Holste, in Bielefeld geboren.

1945 trat ich dort in die Volksschule ein. 1950 erfolgte der Übergang an das Helmholtz-Gymnasium in Bielefeld, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant in Bielefeld legte ich im März 1961 vor dem Prüfungsausschuß in Detmold das pharmazeutische Vorexamen ab.

Vom April 1961 bis Februar 1962 arbeitete ich als Vorexaminierter in Oerlinghausen/Lippe, um dann im Sommersemester 1962 das Studium der Pharmazie an der Universität Münster - zunächst ohne Laborplatz - aufzunehmen. Zum Wintersemester des gleichen Jahres wechselte ich an die Technische Hochschule Braunschweig über, wo ich nach weiteren sechs Semestern Studium im Oktober 1965 das pharmazeutische Staatsexamen ablegte. Anschließend arbeitete ich als Kandidat in Bielefeld.

Im September 1966 begann ich mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff. Im November 1966 erhielt ich die Approbation als Apotheker und wurde in dem gleichen Monat als wissenschaftliche Hilfskraft tätig.

Am 7. April 1966 heiratete ich Fräulein Annebet Schulte.

Meine akademischen Lehrer - außer Herrn Professor Dr. H. Auterhoff - waren die Herren Professoren und Dozenten H.W. Bersch, J. Knabe, H.J. Roth, W. Schneider (Pharmazie), W. Awe (pharm. Technologie), H.H. Inhoffen, W. Klemm (Chemie), W. Baumeister, H.J. Bogen,

K. Mägdefrau (Botanik), G. Cario, E. Kappler (Physik), H. Cordes (physik. Chemie), E. Schratz, K. Steffen (Pharmakognosie), W. Haarmann, R. Weigmann, F. Lembeck (Pharmakologie), G. Weitzel (physiol. Chemie), E. Harms (Physiologie), Ch. van Marwyk, H.J. Otte (Hygiene).